

/Лого/

Кохрановская библиотека

Кохрановская база данных систематических обзоров

Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта (обзор)

Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J

Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li

Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта.

Кохрановская база данных систематических обзоров 2011, выпуск 12. Статья №: CD007230.

ЦИО: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.

www.cochranelibrary.com

Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта (обзор)

Copyright © 2011 Кохрановское сотрудничество. Опубликовано издательством «Джон Уайли энд Санз, Лтд.»

УАЙЛІ

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ЗАГЛАВИЕ | 1 |
| АННОТАЦИЯ | 1 |
| РЕЗЮМЕ, ПРЕДОСТАВЛЕННОЕ ПРОСТЫМ ЯЗЫКОМ | 2 |
| СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ | 2 |
| ЦЕЛИ | 3 |
| МЕТОДЫ..... | 3 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ..... | 5 |
| ОБСУЖДЕНИЕ..... | 6 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЯ АВТОРОВ | 7 |
| БЛАГОДАРНОСТЬ | 7 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 7 |
| ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 10 |
| ДАННЫЕ И АНАЛИЗЫ..... | 19 |
| Анализ 1.1. Сравнение 1 Эдаравон против контроля, Конечная точка 1 Уменьшение степени неврологического дефицита в конце лечения | 20 |
| Анализ 2.1. Сравнение 2 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения, Конечная точка 1 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения..... | 21 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 21 |
| ВКЛАД АВТОРОВ | 22 |
| ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ..... | 22 |
| ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ..... | 23 |
| КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА | 23 |

Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта

Shejun Feng¹, Qingwei Yang², Ming Liu³, Weizheng Li³, Wenming Yuan⁴, Shihong Zhang³, Bo Wu³, Juntao Li⁵

¹(а) Кафедра неврологии, больница Западного Китая, университет Сычуань, Ченду, Китай. (б) вторая кафедра неврологии, центральная больница, Ханьдань, Китай. ²Кафедра неврологии, больница Чжун Шань, Сяменский университет, Сямень, Китай. ³Кафедра неврологии, больница Западного Китая, университет Сычуань, Ченду, Китай. ⁴Китайский Кохрановский центр, больница Западного Китая, университет Сычуань, Ченду, Китай. ⁵Вторая кафедра неврологии, центральная больница, Ханьдань, Китай

Адрес для переписки: Ming Liu, Кафедра неврологии, больница Западного Китая, университет Сычуань, № 37, Го Сю Сян, Ченду, Сычуань, 610041, Китай. wuyplmh@hotmail.com.

Редакционная группа: Кохрановская группа изучения инсульта.

Дата и статус публикации: Новая, опубликована в выпуске 12, 2011 г.

Новейшая оценка содержания обзора: 21 февраля 2011 г.

Ссылки на источник: Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J. Edaravone for acute ischaemic stroke *Кохрановская база данных систематических обзоров* 2011, выпуск 12. Статья .№: CD007230. ЦИО: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.

Copyright © 2011 Кохрановское сотрудничество. Опубликовано издательством «Джон Уайли энд Санз, Лтд.»

АННОТАЦИЯ

Справочная информация

Нейропротекция является перспективной терапевтической стратегией для лечения острого ишемического инсульта. Эдаравон является нейропротекторным средством, широко используемым в Китае, и несколько исследований показали, что он может быть полезным при остром ишемическом инсульте.

Цели

Оценить эффективность и безопасность эдаравона при остром ишемическом инсульте.

Методы поиска

Мы выполнили поиск в Кохрановском реестре исследований инсульта (ноябрь 2010 г.) и китайском реестре исследований инсульта (ноябрь 2010 г.). Мы также выполнили поиск в таких базах данных, как Кохрановский центральный реестр контролируемых испытаний (CENTRAL) (Кохрановская библиотека 2010, выпуск 4), MEDLINE с 1950 г. по ноябрь 2010 г.), EMBASE (с 1980 г. по ноябрь 2010 г.), китайская национальная инфраструктура знаний (с 1979 г. по ноябрь 2010 г.), китайская биомедицинская база данных (с 1979 г. по ноябрь 2010 г.), китайская база данных доказательной медицины (ноябрь 2010 г.) и китайская база данных научно-технических журналов (с 1980 г. по ноябрь 2010 г.). В попытке идентифицировать дальнейшие опубликованные, неопубликованные и продолжающиеся испытания, мы искали списки использованной литературы, клинические испытания, исследовательские реестры, а также обратились в фармацевтическую компанию, к исследователям и авторам исследований.

Критерии отбора

Мы включили рандомизированные контролируемые испытания, сравнивая эдаравон с плацебо или с отсутствием вмешательства у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Сбор и анализ данных

Двое авторов отобрали соответствующие испытания, оценили методологическое качество и независимо изъяснили данные.

Основные результаты

Мы включили три испытания, в которых приняли участие 496 участников, и определили четыре испытания как ожидающие оценки. Все три включенных исследования оценивали применение схемы эдаравон плюс другой препарат по сравнению с другим препаратом в виде монотерапии. Доза инъекций эдаравона в трех испытаниях была одинаковой и составила 60 мг в сутки. Продолжительность курса лечения во всех трех испытаниях составила 14 дней. Ни в одном из включенных испытаний не была зарегистрирована предварительно определенная первичная конечная точка, смерть или инвалидность, оцениваемая при помощи модифицированной шкалы Ренкина в течение периода наблюдения. В трех испытаниях оценивали влияние эдаравона в разные моменты времени с использованием различных методов. Во всех трех испытаниях были зарегистрированы нежелательные явления, а отличия между группой лечения и контрольной группой отсутствовали. В целом, в группе эдаравона наблюдалось увеличение доли участников со значительным неврологическим улучшением по сравнению с контрольной группой, причем разница была значительной (отношение рисков (ОР) 1,99, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от 1,60 до 2,49).

Заключения авторов

Риск систематической ошибки во включенных испытаниях был умеренным, а выборка была небольшой. Таким образом, хотя данные в этом обзоре указывают на эффективность лечения эдаравоном при остром ишемическом инсульте, для подтверждения этой тенденции необходимо дальнейшее проведение крупных качественных испытаний.

РЕЗЮМЕ, ПРЕДОСТАВЛЕННОЕ ПРОСТЫМ ЯЗЫКОМ

Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта

Большинство случаев инсульта происходят, когда сгусток крови блокирует кровеносный сосуд, ведущий к головному мозгу. Без надлежащего кровоснабжения головной мозг быстро подвергается повреждению, которое может быть постоянным. Повреждение, вызванное инсультом, может привести к слабости рук или ног либо к проблемам с речью или зрением. Данные нескольких экспериментальных и клинических исследований показали, что эдаравон может быть полезен для людей с острым ишемическим инсультом. Он широко используется в Китае для лечения инсульта. Для надежной оценки эдаравона при остром ишемическом инсульте мы рассмотрели данные трех исследований при участии 496 человек. Качество испытаний было умеренным. Эдаравон является эффективным средством терапии острого ишемического инсульта. Однако для подтверждения этого результата требуется проведение более высококачественных испытаний с большим размером выборки.

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Во всем мире инсульт является второй наиболее распространенной причиной смерти и ведущей причиной инвалидности (Liu 2007). Примерно 87% всех инсультов ишемические, то есть вызваны блокадой артерии в головном мозге (AHA 2007). Несмотря на то что на разработку лекарств для ограничения повреждения мозга, вызванного острым ишемическим инсультом, направлены огромные усилия, пока что не существует ни одного общепринятого стандартного эффективного специфического метода терапии острого ишемического инсульта, за исключением аспирина (Sandercock 2008) и тромболитика при помощи тканевого активатора плазминогена (в течение 4,5 часа после начала инсульта) (Wardlaw 2003). Поэтому необходимо испытать другие перспективные стратегии, такие как нейропротекторные средства.

Эдаравон (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он) — это новый мощный поглотитель свободных радикалов. Вначале сообщалось о том, что он оказывает благоприятное воздействие на животные модели инсульта, в конце 1980-х годов (Abe 1988; Nishi 1989; Oishi 1989). В июне 2001 года он был одобрен японскими регуляторными органами как первый поглотитель свободных радикалов для клинического применения в лечении острого ишемического инсульта (Green 2005). Пока он широко используется в Китае.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что эдаравон обладает нейропротекторными свойствами благодаря своим антиоксидантным эффектам. Сообщены механизмы: (1) нейтрализация гидроксильных радикалов (ОН) и ингибирование ОН-зависимого и ОН-независимого перекисного окисления липидов (Watanabe 1994; Yamamoto 1997), (2) широкий спектр ингибирующих

эффектов как на водорастворимую, так и липидорастворимую системы окисления липидов, индуцированные перекисными радикалами, сходных с комбинированными эффектами витаминов С и Е (Yamamoto 1996), и (3) ингибирование как ферментативного перекисного окисления липидов, так и липоксигеназного пути, и мощные антиоксидантные эффекты на ишемию или сосудистое повреждение эндотелиальных клеток, индуцированное реперфузией, задержку смерти нейронов, отек головного мозга и сопутствующий неврологический дефицит (Yamamoto 1996).

Было проведено множество клинических исследований для оценки эффективности эдаравона при ишемическом инсульте. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование показало, что эдаравон значительно улучшает функциональный результат у пациентов с острым ишемическим инсультом (EAIS Group 2003). Однако систематический обзор восьми исследований эдаравона в лечении острого ишемического инсульта, опубликованный в 2006 году (Yang 2006b), и еще один недавний обзор (Lapchak 2010) не выявили убедительных доказательств эффективности эдаравона, таким образом, существует необходимость в дальнейших исследованиях. Начиная с 2006 года, в Китае было проведено больше испытаний. Были получены сообщения о смертельных нежелательных явлениях (из-за острой почечной недостаточности), связанных с использованием эдаравона (Green 2005). Поэтому, прежде чем рекомендовать эдаравон для рутинного применения у пациентов с острым ишемическим инсультом, его эффективность и безопасность следует тщательно оценить при помощи Кохрановского обзора.

ЦЕЛИ

Оценить эффективность и безопасность эдаварона при остром ишемическом инсульте.

МЕТОДЫ

Критерии отбора исследований для данного обзора

Типы исследований

Мы включили рандомизированные контролируемые испытания, сравнивавшие эдаварон с плацебо или с отсутствием вмешательства у пациентов с острым ишемическим инсультом. Мы исключили спутывающие испытания, в которых группа лечения или контрольная группа получали еще одно активное средство (например, препараты эдаварона против другого препарата).

Типы участников

Подходящими были признаны испытания, участие в которых приняли лица любого возраста или пола с острым ишемическим инсультом (в течение трех дней после начала). Клиническое определение ишемического инсульта основывалось на предложенном Всемирной организацией здравоохранения (Hatan0 1976), причем для исключения геморрагического инсульта использовались компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

Типы вмешательств

Мы включили испытания, сравнивавшие эдаварон с плацебо или с отсутствием вмешательства. При этом доза и продолжительность исследования не имели значения. Дополнительное лечение было разрешено, только если его получали все группы в испытании.

Типы конечных точек

Первичная конечная точка

1. Смертность или инвалидность в конце периода исследования (по крайней мере через три месяца). Мы определили инвалидность как зависимость от других людей в повседневной деятельности (например, по индексу Бартеля 60 или меньше либо показателю по модифицированной шкале Ренкина от 3 до 5 (Sulter 1999) или по собственному определению исследователя).

Вторичные конечные точки

1. Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения

2. Почечная недостаточность.

3. Нежелательные явления: тошнота, рвота, аллергическая реакция, тахикардия, геморрагическая трансформация инфаркта, вызванная эдавароном, и некоторые невыясненные патологии органов (например, почек, печени, крови, сердца и органов дыхания). Было оценено количество пациентов, у которых возникло по крайней мере одно нежелательное явление.

4. Доля пациентов с выраженным неврологическим улучшением после лечения. Меры могут быть направлены на конкретное нарушение (например, двигательный дефект или когнитивное нарушение) либо глобальный неврологический дефицит (например, шкала оценки тяжести инсульта Национального института здравоохранения США, канадская неврологическая шкала, европейская шкала оценки инсульта или скандинавская шкала оценки инсульта, охватывающие моторную, сенсорную и другие нарушенные неврологические функции).

5. Качество жизни, если оно оценивалось включенными испытаниями.

Методы поиска для идентификации исследований

См. раздел «Специализированный реестр» в модуле «Кохрановская группа инсульта».

Мы выполнили поиск в Кохрановском реестре исследований инсульта (последний поиск ноябрь 2010 г.) и китайском реестре исследований инсульта (последний поиск ноябрь 2010 г.). Кроме того, мы выполнили поиск в Кохрановском центральном реестре контролируемых испытаний (CENTRAL) (Кохрановская библиотека 2010, выпуск 4) и базах данных MEDLINE (с 1950 г. по ноябрь 2010 г.) (Приложение 1) и EMBASE (с 1980 г. по ноябрь 2010 г.) (Приложение 2). Мы разработали стратегии поиска в базах данных MEDLINE и EMBASE по согласованию с координатором поиска Кохрановской группы по инсульту. Мы также выполнили поиск в следующих китайских базах данных:

- Китайская национальная инфраструктура знаний (CNKI) (с 1979 г. по ноябрь 2010 г.),
- Китайская биомедицинская база данных (с 1979 г. по ноябрь 2010 г.),
- Китайская биомедицинская база доказательных данных (последний поиск в ноябре 2010 г.) и
- китайская база данных научно-технических журналов (VIP) (с 1980 г. по ноябрь 2010 г.).

Стремясь определить дальнейшие опубликованные, неопубликованные и продолжающиеся исследования,

- мы выполнили поиск в следующих реестрах продолжающихся исследований:
 - Каталог испытаний у пациентов с инсультом (<http://www.strokecenter.org/trials/>),
 - База данных клинических испытаний Национального института здравоохранения (<http://www.clinicaltrials.gov/>);
- мы связались с фармацевтической компанией («Симкеа Фармасьютикал Групп»), производителем эдаварона;
- мы обратились к коллегам и исследователям и пытались связаться с авторами исследований для получения дополнительных данных и
- выполнили поиск списков использованной литературы значимых испытаний.

Сбор и анализ данных

Отбор исследований

Два автора обзора (SF, QY) внимательно рассмотрели названия и аннотации всех статей, идентифицированных в электронных базах данных, и исключили явно не подходящие. Мы получили полный текст всех остальных статей и из них выбрали исследования для включения. Мы

уладили расхождения путем обсуждения или, при необходимости, путем привлечения третьего автора обзора (ML).

Два автора обзора (SF, QY) самостоятельно исключили данные о методах, пациентах, вмешательстве, конечных точках и результатах, а также внесли информацию в форму исключения данных. Была исключена следующая ключевая информация.

1. Общая информация: опубликованное/неопубликованное, название, авторы, ссылки/источник, контактный адрес, страна, язык публикации, год публикации, дубликаты публикаций, спонсор, условия проведения.

2. Характеристики испытания: дизайн, продолжительность периода наблюдения, метод рандомизации, сокрытие распределения участников исследований, ослепление (пациенты, лица, проводящие лечение, лица, оценивающие результат).

3. Вмешательство: вмешательство (доза, путь, частота, продолжительность), контролируемое вмешательство (доза, путь, частота, продолжительность), сопутствующие препараты (доза, путь, частота, продолжительность).

4. Пациенты: критерии включения/исключения, критерии диагностики, общее количество и количество в каждой группе, возраст, исходные характеристики, сходство групп на исходном уровне (включая любую сопутствующую патологию), оценка соответствия, прекращение участия (причины/описание), подгруппы.

5. Конечные точки: конечные точки, указанные выше, любая оцененная конечная точка, другие явления, продолжительность периода наблюдения, качество сообщения о конечных точках.

Те же два автора обзора независимо приняли участие в отборе соответствующих испытаний и анализе методологического качества этих испытаний. Эти авторы получили доступ к именам авторов, исследователей, учреждениям и результатам. Мы обсудили противоречия, а расхождения были улажены путем консенсуса. При необходимости, для улаживания расхождений привлекался третий автор обзора (ML). Мы предоставили причину исключения испытаний. В случае, когда пациенты были исключены или потеряны для наблюдения после рандомизации либо если любые из перечисленных выше данных отсутствовали в публикации, мы обращались за дополнительной информацией к авторам исследования. Если такая информация оставалась недоступной, все авторы обзора решали вопросы о возможности включения испытания в рассмотрение.

Оценка качества

По крайней мере два автора обзора независимо оценили методологическое качество, используя следующие критерии, описанные в *Кохрановском пособии для систематических обзоров вмешательств* (Higgins 2008). Мы уладили расхождения путем обсуждения или, при необходимости, путем привлечения третьего автора обзора (ML).

Формирование последовательности распределения

- Надлежащее: с использованием таблицы случайных чисел, случайных чисел, созданных компьютером, перекидывания монет, перемешивания и пр.
- Неясное: в испытании было указано случайное распределение, но формирование последовательности рандомизации не было описано.
- Ненадлежащее: квазирандомизированное исследование, привлечение даты, имена или номера вхождения при рандомизации пациентов (они были исключены из этого обзора).

Соккрытие распределения

- Надлежащее: скрытый до момента начала лечения путем процедуры центральной рандомизации непрозрачных герметических конвертов и пр.
- Неясное: испытание было указано как рандомизированное, но метод, использовавшийся для сокрытия распределения, не описан.
- Ненадлежащее: последовательность распределения была известна исследователям, назначавшим участников, например, при помощи открытой таблицы случайных чисел или квазирандомизации и пр. Мы исключили квазирандомизированные исследования из обзора.

Ослепление

- Надлежащее: с использованием идентичного плацебо и пр.
- Неясное: испытание было указано как слепое, но метод ослепления не описан.
- Не проводилось: различные виды вмешательства между группами, например, пероральный прием против инъекций и пр.

Наблюдение

- Надлежащее: результат известен, хотя участник выбыл из исследования.
- Неясное: из доклада сложилось впечатление об отсутствии случаев выбытия из исследования и отмены терапии, но это не было указано конкретно.
- Ненадлежащее: количество и причина случаев выбытия не были описаны.

Согласно требованиям *Кохрановского пособия для систематических обзоров вмешательств* (Higgins 2008), методологическое качество было описано следующим образом:

A: низкий риск систематической ошибки – соответствие всех критериев качества; B: умеренный риск систематической ошибки – только частичное соответствие одного или нескольких критериев качества;

C: высокий риск систематической ошибки – несоответствие одного или нескольких критериев качества. Кроме того, мы выполнили анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства и расчет размера выборки.

Изъятие данных

Два автора обзора (SF, QY) независимо изъяли данные из включенных рандомизированных испытаний. При необходимости мы связывались с авторами исследований по e-mail или телефону для получения недостающей информации или для разъяснения методологии. При помощи стандартизированной формы мы извлекли следующие данные.

- Характеристики испытания: идентификатор исследования, источник.
- Методология: метод рандомизации, сокрытие распределения участников исследования, ослепление и количество пациентов, находившихся под наблюдением.
- Характеристика пациентов: количество пациентов, рандомизированных в каждую группу, средний или медианный возраст, соотношение мужчин и женщин и продолжительность наблюдения.
- Характеристики вмешательства: тип и доза в каждой группе, продолжительность терапии и дополнительные вмешательства.
- Конечные точки: из каждого испытания были извлечены данные обо всех конечных точках.

Синтез данных

Мы провели статистический анализ, используя программное обеспечение Review Manager, RevMan 5.1 (RevMan 2011). Мы выполнили все анализы для популяции согласно назначенному лечению, которая включает всех рандомизированных пациентов независимо от потери для наблюдения. Мы исследовали статистическую неоднородность среди результатов различных исследований с использованием критерия χ^2 со значимостью при $P < 0,1$. Мы измерили процент изменчивости между результатами испытаний, обусловленной неоднородностью, а не случайностью, с использованием статистики I^2 , а значение более 50% свидетельствовало о значительной неоднородности (Higgins 2003). Мы выразили дихотомические переменные как отношение рисков (ОР) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ) и средней разницей (СР) или стандартизированной средней разницей (ССР) и 95%-ными ДИ для непрерывных переменных. Мы использовали модель с фиксированными эффектами для сочетания отдельных результатов, если среди включенных испытаний не было значительной неоднородности, в противном случае мы использовали модель со случайными эффектами. По возможности мы выполняли анализы чувствительности для испытаний с низким риском систематической ошибки и анализы подгрупп:

1. время лечения после начала инсульта (например, менее 12 часов, от 12 до 48 часов, от 48 часов до трех дней);
2. доза (низкая и высокая, по данным);
3. продолжительность лечения.

Мы проверили значимые отличия между двумя или более подгруппами, используя критерий χ^2 , при котором с помощью программы Excel было рассчитано P-значение

для Qint ($Q_{int} = Q_{all} - (Q_1 + j + Q_m)$) на $m-1$ степенях свободы. Q_{all} – это показатель неоднородности χ^2 для всех включенных исследований, $Q_1 - Q_m$ – это показатель неоднородности χ^2 для каждой подгруппы.

Мы планировали использовать асимметрию воронковидного графика для оценки наличия систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов исследования, если было включено более девяти испытаний (Egger 1997).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание исследований

Мы идентифицировали 1788 ссылок при помощи электронного и ручного поиска. Из них мы исключили 1764 неподходящие ссылки. Мы идентифицировали 24 потенциально приемлемых испытания, из которых три были включены в исследование (Otomo 2003; Zhang 2007; Zhou 2007). Сжатое описание этих испытаний приведено в таблице характеристик включенных исследований. Мы исключили 15 испытаний (Du 2006; Guo 2008; He 2007; Hu 2008; Long 2008; Shan 2009; Wang 2005a; Wang 2005b; Wang 2006; Wang 2007; Xu 2008a; Xu 2008b; Yang 2006a; Yu 2007; Zhang 2006), поскольку они не были рандомизированными. Два испытания все еще продолжаются (Goel 2009; Mitsubishi Tanabe 2010). Четыре испытания (Di 2004; Gu 2005; Minematsu 2009; Zhou 2007a) определены как ожидающие оценки, поскольку с авторами трех из них (Di 2004; Gu 2005; Zhou 2007a) невозможно связаться по телефону или e-mail, поэтому мы не смогли выяснить, были ли испытания рандомизированными. Четвертое испытание (Minematsu 2009) ожидает оценки, поскольку мы не смогли получить достаточно информации для включения или исключения.

Одно из трех исследований было проведено в Японии, два – в Китае. В двух испытаниях (Otomo 2003; Zhou 2007) средний возраст участников варьировался от 57 до 74,3 лет. Еще одно испытание (Zhang 2007) не сообщило о среднем возрасте или диапазоне возраста. Два испытания (Otomo 2003; Zhou 2007) включали больше мужчин, чем женщин. Другое испытание (Zhang 2007) не предоставило такие данные. Все три испытания характеризовались четкими критериями включения и исключения.

Все три включенных исследования оценивали применение схемы эдаравон плюс другой препарат по сравнению с другим препаратом в виде монотерапии. Доза инъекций эдаравона в трех испытаниях была одинаковой и составила 60 мг в сутки. Продолжительность курса лечения во всех трех испытаниях составила 14 дней. В одном испытании (Otomo 2003) сообщалось о том, что среднее время начала лечения после инсульта равнялось 14,7-55,9 часам. В одном испытании (Zhang 2007) сообщалось о времени менее 72 ч, в другом (Zhou 2007) — о времени менее 24 ч. В двух испытаниях (Zhang 2007; Zhou 2007) сообщалось о степени тяжести инсульта с использованием европейской шкалы оценки инсульта: в исследовании Zhang 2007 показатель варьировался от 41 до 67 (группа эдаравона) и от 44 до 72 (группа плацебо), а в исследовании Zhou 2007 диапазон составлял 49-78,2 (группа эдаравона) и 49,4-75 (группа плацебо). В исследовании Otomo 2003 сообщалось о степени неврологического дефицита, определенного авторами исследования. Все испытания указали на то, что между двумя группами не было отмечено различия.

Только в исследовании Otomo 2003 сообщалось о летальных исходах: четыре случая смерти в группе эдаравона. Причинами были обострение инфаркта мозга, внезапная остановка сердца,

пневмония и самоубийство в результате психической депрессии (каждое явление у одного пациента). Ни в одном из испытаний не было зарегистрировано случаев почечной недостаточности. Во всех включенных испытаниях оценивали влияние эдаравона в разные моменты времени с использованием различных методов. В исследовании Otomo 2003 оценивали влияние эдаравона через три, шесть и 12 месяцев после начала на уменьшение степени неврологического дефицита согласно модифицированной шкале Ренкина. Два китайских испытания оценивали эффекты в разные моменты времени различными методами: в исследовании Zhang 2007 оценивали эффект эдаравона через 7, 14 и 28 дней на долю участников с уменьшением степени неврологического дефицита, согласно европейской шкале оценки инсульта и шкале оценки повседневной деятельности. В исследовании Zhou 2007 оценивали эффект эдаравона в конце лечения (14 дней) на долю участников с уменьшением степени неврологического дефицита, согласно европейской шкале оценки инсульта.

Во всех испытаниях были зарегистрированы нежелательные явления. По данным Otomo 2003, нежелательные явления наблюдались у 9 пациентов (7%) в группе эдаравона и у 14 пациентов (11%) в группе плацебо. Такие реакции в группе эдаравона включали кожные высыпания у 4 пациентов, нарушения функции печени у 3, зуд и тошноту у 1, а также лихорадку и нарушения функции печени у 1, но выздоровление было достигнуто на протяжении или после лечения. В исследовании Zhang 2007 нежелательные реакции наблюдались у 4% пациентов в группе эдаравона и у 6,9% пациентов в группе плацебо. Такие реакции в группе эдаравона состояли из тошноты, рвоты, диареи, кожной сыпи, головной боли, патологической функции печени, лейкопении и ускоренного сердцебиения, но выздоровление было достигнуто во время лечения или после него. В исследовании Zhou 2007 в группе эдаравона ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений. Только одно испытание (Zhang 2007) оценивало качество жизни с использованием шкалы оценки повседневной деятельности.

Риск систематической ошибки во включенных испытаниях

В исследовании Otomo 2003 сообщалось о случайном распределении пациентов, но метод рандомизации не был описан. В исследовании Zhang 2007 сообщалось об использовании таблицы случайных чисел для распределения участников на группу эдаравона и контрольную группу. В исследовании Zhang 2007 сообщалось об использовании компьютерной рандомизации для распределения участников на группу эдаравона и контрольную группу. Ни в одном из трех испытаний не сообщалось о сокрытии распределения, значит, они были признаны испытаниями с неясным сокрытием распределения. Для ослепления все три испытания использовали плацебо.

Период наблюдения в трех испытаниях был разным. В двух испытаниях (Otomo 2003; Zhou 2007) сообщалось о выбытии: одно испытание (Otomo 2003) использовало анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства, другое (Zhou 2007) – анализ наилучшего варианта. Во всех исследованиях указано, что исходные характеристики участников были подобными между двумя группами сравнения.

Эффекты вмешательств

Смерть или зависимость в конце запланированного периода наблюдения

Ни один из исследователей не сообщил о смерти и инвалидности одновременно в конце продолжительного наблюдения.

Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения

Были в наличии данные из одного испытания (Otomo 2003) с участием 250 человек. Терапия эдаравоном не ассоциировалась с существенным снижением смертности в течение всего периода наблюдения (отношение рисков (ОР) 0,80, 95%-й доверительный интервал (ДИ) от 0,22 до 2,91).

Доля пациентов с выраженным неврологическим улучшением после лечения

В двух испытаниях конечные точки, измеряемые после лечения, оценивали согласно европейской шкалы оценки инсульта. Метаанализ двух испытаний, в которых использовали дихотомическую переменную результата, показал, что в конце лечения уменьшения степени неврологического дефицита достигла значительно большая часть участников, получавших эдаравон, по сравнению с участниками контрольной группы (ОР 1,93, 95%-ный ДИ от 1,54 до 2,43). Одно испытание измеряло неврологический дефицит согласно модифицированной шкале Ренкина. В группе эдаравона доля участников с выраженным неврологическим улучшением была значительно выше (ОР 2,25, 95%-ный ДИ 1,19-4,24). В целом, в группе эдаравона наблюдалось увеличение доли участников со значительным неврологическим улучшением по сравнению с контрольной группой, причем разница была значимой (отношение рисков (ОР) 1,99, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от 1,60 до 2,49).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы включили три испытания (Otomo 2003; Zhang 2007; Zhou 2007), в которых приняли участие 496 человек. Исследования, включенные нами в данный обзор, отличаются от содержащихся в предварительно опубликованном обзоре эдаравона для лечения острого ишемического инсульта (Yang 2006b).

Мы исключили шесть испытаний, которые были включены в опубликованный ранее обзор, поскольку они не были рандомизированными испытаниями, и определили два испытания, включенные в предварительный обзор как ожидающие оценки, поскольку мы не смогли подтвердить, что они были рандомизированными. Мы обнаружили еще два метаанализа (Li 2009; Qin 2010), включавшие только китайские испытания и проводившиеся не в соответствии с кохрановской методологией. Метаанализ трех включенных испытаний показал что эдаравон может уменьшить неврологическое нарушение после острого ишемического инсульта, но этот результат следует толковать осторожно из-за небольшого числа участников и умеренного качества испытаний.

Ни в одном из включенных испытаний не была зарегистрирована предварительно определенная первичная конечная точка, смерть или инвалидность, оцениваемая при помощи модифицированной шкалы Ренкина в течение периода наблюдения. Во всех исследованиях у пациентов был неврологический дефицит. В исследовании Otomo 2003 продолжительность наблюдения составила 12 месяцев после начала, в исследовании Zhang 2007 – 28 дней после начала лечения, а в исследовании Zhou 2007 – 14 дней после начала лечения.

Только в исследовании Otomo 2003 сообщалось о смерти. Возможно, что в других исследованиях принимали участие пациенты только с легкой степенью инсульта или что авторы старались подчеркнуть положительную роль эдаравона, не сообщая о смерти, или что в течение короткого периода

наблюдения не было смертей. Недостаток сообщений о смерти является главной методологической проблемой. Отчеты рандомизированных испытаний должны соответствовать требованиям консенсуса CONSORT (www.consort-statement.org) о необходимости сообщать обо всех клинически значимых результатах, включая смерть.

В дизайне и проведении включенных испытаний были определены некоторые методологические недостатки: в исследовании [Otomo 2003](#) сообщалось о случайном распределении участников, но метод рандомизации не был указан; в исследовании [Zhou 2007](#) сообщалось о том, что метод рандомизации был автоматизирован, а в исследовании [Zhang 2007](#) распределение на группы было осуществлено при помощи таблицы случайных чисел (мы получили эту информацию от авторов исследования).

Ни в одном из трех испытаний не сообщалось о сокрытии распределения, значит, они были признаны испытаниями с неясным сокрытием распределения. Для ослепления все три испытания использовали плацебо. Исследование [Otomo 2003](#) использовало анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства, исследование [Zhou 2007](#) – анализ худшего варианта, а в исследовании [Zhang 2007](#) не была указана информация о применении анализа данных в зависимости от назначенного вмешательства. В двух испытаниях ([Otomo 2003](#); [Zhou 2007](#)) сообщалось о ряде случаев выбытия, испытание [Zhang 2007](#) не предоставило таких данных. Эти испытания отличались только умеренным качеством, что, возможно, привело к систематической ошибке отклонения отбора или систематической ошибке, связанной с ходом исследования, в результате чего эффект эдаравона преувеличивался. Кроме того, в китайской литературе ([Vickers 1998](#)) опубликована непривычно высокая часть испытаний с положительными результатами, и два из трех включенных испытаний были проведены в Китае и опубликованы на китайском языке.

Все три испытания сообщали о нежелательных явлениях, а отличия между группой лечения и контрольной группой отсутствовали. Однако размер выборки был слишком мал, а два испытания не обеспечили достаточно длительный период наблюдения, поэтому данные испытания могут не отражать долгосрочный эффект вмешательства.

Эффективность и безопасность эдаравона при остром ишемическом инсульте в определенной степени повлияли на умеренное качество включенных исследований. Поэтому необходимо дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований с надлежащим дизайном с широко применяемыми конечными точками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ссылки на исследования, включенные в данный обзор

[Otomo 2003](#) {published data only}

Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003;15:222–9.

[Zhang 2007](#) {published and unpublished data}

Zhang M, Xu L, Deng L, Lu J, Ren H, Yang Q, et al. Efficacy and safety evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, double-blind, and randomized controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2007; 26(2):105–8.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ АВТОРОВ

Значение для клинической практики

Риск систематической ошибки во включенных испытаниях был умеренным, а выборка была небольшой. Таким образом, хотя данные в этом обзоре указывают на эффективность лечения эдаравоном при остром ишемическом инсульте, для подтверждения этой тенденции необходимо дальнейшее проведение крупных качественных испытаний.

Значение для проведения исследований

Результаты данного обзора позволяют предположить, что эдаравон может уменьшить степень неврологического нарушения при лечении острого ишемического инсульта. Однако поскольку наблюдаемые эффекты могут быть связаны с систематической ошибкой, а не с настоящим биологическим эффектом, дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований обоснованно, поскольку даст возможность оценить эффективность и безопасность применения эдаравона у пациентов с острым ишемическим инсультом. В разработке и проведении дальнейших исследований необходимо учитывать следующее.

1. Надлежащие методы рандомизации для формирования последовательности распределения.
2. Большой размер выборки.
3. Надлежащее сокрытие распределения.
4. Ослепление исследователя, участников и оценщиков конечных точек.
5. Использование стандартных валидированных инструментов для оценки конечных точек с целью измерения через несколько месяцев после рандомизации.
6. Полный период наблюдения всех участников.
7. Сообщения о всех случаях смерти и нежелательных явлений, критически оцениваемых путем стандартного мониторинга и эффективной системы самостоятельного сообщения.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарны редакционной коллегии Кохрановской группы по инсульту за предоставление полезных комментариев.

[Zhou 2007](#) {published and unpublished data}

Zhou M, Yang J, He L. Randomized controlled trial of edaravone injection in the treatment of acute cerebral infarction. *Modern Preventive Medicine* 2007;34:966–8.

References to studies excluded from this review

[Du 2006](#) {published and unpublished data}

Du L, Zhao P, Liao KL, Wang L, Le H. The influence on free radicals and correlation with serum ferritin after therapy with edaravone in acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases* 2006;8:546–8

Guo 2008 {published and unpublished data}

Guo SY, Zhang QC, Yu M, Gu SB. Clinical analysis of treatment on acute massive hemispheric infarction with edaravone, ozagrel and mannitol. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy* 2008;**25**:268–70.

He 2007 {published data only}

He XD, Cheng WJ, Dai SW, Wu SC, Cheng Y. Edaravone for elderly patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases* 2007;**33**(5):313–5.

Hu 2008 {published and unpublished data}

Hu XH, Wang YK. Edaravone for acute cerebral infarction. *Journal of Southern Medical University* 2008;**28**:233–4.

Long 2008 {published and unpublished data}

Long W, Lu G, Ding C, Lu W. Edaravone for elderly patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Gerontology* 2008;**28**:364–5.

Shan 2009 {published data only}

Shan RY, Zhang YH, Zhu YL. Clinical observation on edaravone for the patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* 2009;**12**(10): 4–7.

Wang 2005a {published and unpublished data}

Wang GF, Pu Z, Chen W, Zhou YW, Li Q. Efficacy and safety of edaravone for acute cerebral infarction. *Chinese Journal of New Drugs* 2005;**14**:1342–3.

Wang 2005b {published data only}

Wang GF, Pu Z, Chen W, Zhou YH, Li Q. Efficacy and safety of edaravone for acute cerebral infarction. *Chinese New Drugs Journal* 2005;**14**:1342–4.

Wang 2006 {published data only}

Song ZH, Du YF. Clinical evaluation of edaravone on acute cerebral infarction and effects on cats. Shandong University Master's Thesis 2006.

Wang 2007 {published and unpublished data}

Wang WP, Niu GZ, Jin S, Jiang L, Jiang MH. Clinical observation on the therapeutic effect of edaravone on cerebral infarction. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* 2007;**24**:154–6.

Xu 2008a {published and unpublished data}

Xu JH, Hu WL. Clinical study about combined treatment of ozagrel and edaravone for progressing stroke. *Shandong Medical Journal* 2008;**48**:68–9.

Xu 2008b {published and unpublished data}

Xu Y, Tan L. Edaravone for acute cerebral infarction and influence on serum phosphatides acid. *Shandong Medical Journal* 2008;**48**:82–3.

Yang 2006a {published data only}

Yang YZ, Tang LL, Shi XL, Fu J. Edaravone for acute cerebral infarction. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 2006;**41**:99–101.

Yu 2007 {published data only}

Yu L, Yang LH, Liu YH. Edaravone of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Gerontology* 2007;**27**:2440–1.

Zhang 2006 {published and unpublished data}

Zhang ZY, Huang XM, He YZ, Ding LM. Influence and significance of edaravone on serum C-reactive protein level in acute cerebral infarction patients. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* 2006;**23**:336–7.

References to studies awaiting assessment

Di 2004 {published data only}

Di Q, Ge JQ, Chen DW. Therapeutic effect of edaravone on the patients with acute cerebral infarction. *Journal of Clinical Neurology* 2004;**11**:184–6.

Gu 2005 {published data only}

Gu X, Ding XS, Di Q, Zhao ZX, Chen JH, Li JH. Efficacy evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2005;**25**:113–5.

Minematsu 2009 {published data only}

Minematsu K, Yamaguchi T, Origasa H, Hashi K, Kobayashi S, Ezura M, et al. Edaravone in combination with argatroban for the treatment of acute atherothrombotic brain infarction: the Edaravone Argatroban Stroke Therapy (EAST) study. *Stroke* 2009;**40**(4):e106.

Zhou 2007a {published and unpublished data}

Zhou Y, Xiao Y, Chen R. The clinical research of moderate hypothermia and radical scavenger in the treatment of cerebral infarction. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases* 2007;**24**(5):590–2.

References to ongoing studies

Goel 2009 {published data only}

Goel D. ECCT-HIS: Edaravone-Citicoline Comparative Trial in Head injury and Stroke. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=789>.

Mitsubishi Tanabe 2010 {published data only}

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Safety and pharmacokinetics of MCI-186 in subjects with acute ischemic stroke. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821821>.

Additional references

Abe 1988

Abe K, Yuki S, Kogure K. Attenuation of ischemic and post-ischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988;**19**(4):480–5. [MEDLINE: 2834836]

AHA 2007

Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;**115**(5):e69–171. [MEDLINE: 17194875]

EAIS Group 2003

Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction: randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovascular Diseases* 2003;**15**(3): 222–9. [MEDLINE: 12715790]

Egger 1997

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;**315**(7109):629–34.

Green 2005

Green AR, Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2005; **4**(2):109–18. [MEDLINE: 15857295]

Hatano 1976

Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization* 1976;**54**(5):541–53. [MEDLINE: 1088404]

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414): 557–60.

Higgins 2008

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

Lapchak 2010

Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010;**11**:1753–63.

Li 2009

Li L, Zhou YA. Meta-analysis of edaravone in treatment of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology* 2009;**18**(6):411–3.

Liu 2007

Liu M, Wu B, Wang WZ, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurology* 2007;**6**:456–64. [DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70004-2]

Nishi 1989

Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, Yuki S, Ishibashi A. Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke* 1989;**20**(9): 1236–40. [MEDLINE: 2505409]

Oishi 1989

Oishi R, Itoh Y, Nishibori M, Watanabe T, Nishi H, Saeki K. Effect of MCI-186 on ischemia-induced changes in monoamine metabolism in rat brain. *Stroke* 1989;**20**(11): 1557–64. [MEDLINE: 2815191]

Qin 2010

Qin XG, Du YM. Meta-analysis on the effect of treatment of acute cerebral infarction with edaravone. *Medical Recapitulate* 2010;**16**:2864–6.

RevMan 2011 [Computer program]

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

Sandercock 2008

Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub2]

Sulter 1999

Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;**30**(8):1538–41. [MEDLINE: 10436097]

Vickers 1998

Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Controlled Clinical Trials* 1998;**19**: 159–66.

Wardlaw 2003

Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD000213; MEDLINE: 12917889]

Watanabe 1994

Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994;**268**(3): 1597–604. [MEDLINE: 8138971]

Yamamoto 1996

Yamamoto Y, Kuwahara T, Watanabe K, Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. *Redox Report* 1996;**2**:333–8.

Yamamoto 1997

Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, Mitsuoka M, Saito K, Kogure K. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Research* 1997;**762**(1-2):240–2. [MEDLINE: 9262182]

Yang 2006b

Yang Q-W, Liu M, Zhang S-H, Wu B. Edaravone for acute cerebral infarction: a systematic review. *Chinese Evidence-Based Medicine* 2006;**1**:18–22.

* Indicates the major publication for the study

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристики включенных исследований [размещенных по ID исследования]

Otomo 2003

| | | |
|--|--|---|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны ITT-анализ: данные были подвергнуты анализу данных в зависимости от назначенного вмешательства Потери для наблюдения: отсутствуют | |
| Участники | Критерии включения: (1) госпитализация в течение 72 часов после начала ишемического инсульта, включая как тромботический, так и эмболический инсульт, и (2) уровень сознания в диапазоне от 0 (при сознании) до 30 (способность к пробуждению при помощи механических или вербальных раздражителей) Критерии исключения: не сообщены Страна: Япония 252 участника (125 в группе лечения, 127 в группе контроля) Сравнимость: возраст, пол, время получения лечения после начала инсульта, уровень сознания до лечения, совокупный показатель неврологического дефицита перед лечением, сопутствующие заболевания, результаты КТ или МРТ, проведенной перед лечением Время получения лечения после наступления инсульта не указано | |
| Вмешательство | Лечение: эдаравон 30 мг два раза в сутки в течение 14 дней Контроль: плацебо два раза в сутки в течение 14 дней | |
| Конечные точки | Сравнения с использованием модифицированной шкалы Ренкина были проведены при помощи критериев суммы рангов Уилкоксона, причем критерий значимости был установлен на уровне 5% (двусторонний). | |
| Примечания | Наблюдения: 12 месяцев | |
| Риск систематической ошибки | | |
| Систематическая ошибка | Заключение автора | Обоснование заключения |
| Формирование последовательностей (погрешность отбора) | случайных (систематическая) Низкий риск | Сообщалось о случайном распределении, но методы рандомизации и сокрытия не были описаны |
| Сокрытие распределения (погрешность отбора) | (систематическая) Неопределенный риск | Случайное распределение не было указано |
| Ослепление (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования, и систематическая ошибка, связанная с выявлением результата) Все конечные точки | Низкий риск | Сообщалось об ослеплении, но его метод не был описан |

Zhang 2007

| | | |
|--|---|--|
| Методы | PKB: сообщалось о случайном распределении, а метод рандомизаций был определен при помощи компьютера. Скрытие не было указано ITT-анализ: не указан Потери для наблюдения: отсутствуют | |
| Участники | <p>Критерии включения: начало в течение 72 часов, ишемический инфаркт в каротидном бассейне, возраст от 18 до 70 лет, уровень сознания по ESS более 6 баллов, показатель ESS менее 80 баллов, первый инсульт или рецидивирующий инсульт у пациентов, у которых паралич конечностей не влияет на оценку неврологической функции, подписана форма информированного согласия, стационарное лечение и клинический диагноз острого ишемического инсульта (подтвержденный КТ)</p> <p>Критерии исключения: аллергия, прием других соответствующих средств для защиты мозга, участие в других клинических испытаниях в течение 3 месяцев, нарушения функции печени, почек или сердца, неграмотность, деменция, психическая болезнь, серьезные заболевания других систем, беременность, планирование беременности и грудного вскармливания, плохая комплаентность</p> <p>Страна: Китай</p> <p>202 участника (100 в группе лечения, 102 в группе контроля)</p> <p>Сравнимость: возраст, пол, масса тела, время получения лечения после наступления инсульта, комбинированная терапия</p> <p>Время получения лечения после наступления инсульта не указано</p> | |
| Вмешательство | <p>Лечение: эдаравон 30 мг два раза в сутки в течение 14 дней</p> <p>Контроль: физиологический раствор два раза в сутки в течение 14 дней</p> <p>Обе группы: та же базисная фармакотерапия</p> | |
| Конечные точки | Количество участников с неврологическим улучшением (увеличение показателей ESS и ADL >16%) через 7, 14 и 28 дней | |
| Примечания | Наблюдение: 28 дней | |
| <i>Риск систематической ошибки</i> | | |
| Систематическая ошибка | Заключение автора | Обоснование заключения |
| Формирование случайных последовательностей (систематическая погрешность отбора) | Низкий риск | Сообщалось о случайном распределении, а метод рандомизаций был определен при помощи компьютера |
| Соккрытие распределения (систематическая погрешность отбора) | Неопределенный риск | Сообщалось о случайном распределении, но метод сокрытия не был описан |
| Ослепление (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования, и систематическая ошибка, связанная с выявлением результата) Все конечные точки | Низкий риск | Сообщалось об ослеплении, но его метод не был описан |

| | | |
|--|--|--|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны ITT-анализ: данные были подвергнуты анализу худшего варианта Потери для наблюдения: отсутствуют | |
| Участники | Критерии включения: первый легкий или средний полный тромботический церебральный инфаркт внутренних сонных артерий, инсульт с полным выздоровлением в анамнезе, возраст от 18 до 75 лет, начало в течение 48 часов, уровень сознания по ESS более 6 баллов, показатель ESS менее 80 баллов, клинический диагноз острого ишемического инсульта (подтвержденный КТ) и подписанная форма информированного согласия Критерии исключения: опухоль мозга, травма мозга и другие поражения мозга, осложненные пневмонией, сердечная недостаточность, хроническая печеночная болезнь — повышение уровней аланинтрансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с нормой, почечная дисфункция — повышение уровней креатинина в сыворотке более чем на 133 ммоль/л, снижение или повышение артериального давления менее 90/60 мм рт.ст. или более 200/110 мм рт.ст. после лечения, недавно перенесенная геморрагическая болезнь, тяжелое психическое заболевание, аллергия, беременность или грудное вскармливание Страна: Китай 44 участника (22 в группе лечения, 22 в группе контроля) Сравнимость: возраст, пол, тяжесть заболевания до лечения, неврологический дефицит, разница в повреждении мозга Время получения лечения после наступления инсульта не указано | |
| Вмешательство | Лечение: эдаравон 30 мг два раза в сутки в течение 14 дней Контроль: плацебо два раза в сутки в течение 14 дней Обе группы: та же базисная фармакотерапия | |
| Конечные точки | Показатели ESS и ИБ до лечения и через 14 дней лечения | |
| Примечания | Наблюдение: 14 дней | |
| Риск систематической ошибки | | |
| Систематическая ошибка | Заключение автора | Обоснование заключения |
| Формирование случайных последовательностей (систематическая погрешность отбора) | Низкий риск | Сообщалось о случайном распределении, а метод рандомизаций был определен при помощи компьютера |
| Сокрытие распределения (систематическая погрешность отбора) | Неопределенный риск | Сообщалось о случайном распределении, но метод сокрытия не был описан |
| Ослепление (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования, и систематическая ошибка, связанная с выявлением результата) Все конечные точки | Низкий риск | Сообщалось об ослеплении, но его метод не был описан |

ADL: повседневная деятельность

ИБ: индекс Бартеля

КТ: компьютерная томография

ESS: европейская шкала оценки инсульта

ITT: назначенное лечение

МРТ: магнитно-резонансная томография

РКИ: рандомизированное контролируемое испытание

Характеристики включенных исследований [размещенных по ID исследования]

| Исследование | Причина исключения |
|--------------|--------------------|
| Du 2006 | Не ePKB |
| Guo 2008 | Не ePKB |
| He 2007 | Не ePKB |
| Hu 2008 | Не ePKB |
| Long 2008 | Не ePKB |
| Shan 2009 | Не ePKB |
| Wang 2005a | Не ePKB |
| Wang 2005b | Не ePKB |
| Wang 2006 | Не ePKB |
| Wang 2007 | Не ePKB |
| Xu 2008a | Не ePKB |
| Xu 2008b | Не ePKB |
| Yang 2006a | Не ePKB |
| Yu 2007 | Не ePKB |
| Zhang 2006 | Не ePKB |

РКИ: рандомизированное контролируемое испытание

Характеристики исследований, ожидающих оценки [размещенных по ID исследования]

Di 2004

| | |
|----------------|---|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны Ослепление: двойное слепое ITT-анализ: не указан Потери для наблюдения: отсутствуют |
| Участники | Критерии включения: церебральный инфаркт в каротидном бассейне, подтвержденный КТ или МРТ, проведенной для исключения церебральных кровоизлияний, первый случай инсульта или рецидивирующий инсульт, при котором паралич конечностей не влияет на оценку неврологической функции, возраст от 40 до 80 лет, любой пол, уровень сознания по ESS более 6 баллов, показатель ESS менее 80 баллов в течение первых 48 часов от начала, отсутствие системных осложнений, подписанная форма информированного согласия Критерии исключения: серьезная дисфункция сердца, печени и легких, другие органические заболевания головного мозга, серьезная психическая болезнь, деменция и аллергия Страна: Китай 70 участников (35 в группе лечения, 35 в группе контроля) Сравнимость: возраст, пол, курс, показатель ADL, показатель ESS, сопутствующие заболевания, место инфаркта Время получения лечения после наступления инсульта не указано |
| Вмешательство | Лечение: эдаравон 30 мг два раза в сутки в течение 14 дней плюс базисное лечение на протяжении 21 дня Контроль: плацебо два раза в сутки в течение 14 дней плюс базисное лечение на протяжении 21 дня |
| Конечные точки | Эффективность определяли по увеличению показателей ESS и ADL Рассчитывается следующим образом: увеличение показателей = (баллы после лечения - баллы до лечения) / (100 баллов до лечения) *100% |
| Примечания | Наблюдение: 21 день |

Gu 2005

| | |
|---------------|---|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны Ослепление: двойное слепое ITT-анализ: не указан Потери для наблюдения: 7 |
| Участники | Критерии включения: церебральный инфаркт в каротидном бассейне, подтвержденный КТ или МРТ, проведенной для исключения церебральных кровоизлияний, первый случай инсульта или рецидивирующий инсульт, при котором паралич конечностей не влияет на оценку неврологической функции, возраст от 18 до 80 лет, любой пол, уровень сознания по ESS более 6 баллов, показатель ESS менее 80 баллов в течение первых 48 часов от начала, отсутствие системных осложнений, подписанная форма информированного согласия Критерии исключения: неясные Страна: Китай 213 участников (109 в группе лечения, 104 в группе контроля) Сравнимость: возраст, пол, курс, показатель ADL, показатель ESS, сопутствующие заболевания, масса тела, медицинский анамнез Время получения лечения после наступления инсульта не указано |
| Вмешательство | Лечение: эдаравон 30 мг два раза в сутки в течение 14 дней плюс базисное лечение на протяжении 21 дня Контроль: плацебо два раза в сутки в течение 14 дней плюс базисное лечение на протяжении 21 дня |

Gu 2005 (продолжение)

| | |
|----------------|---|
| Конечные точки | Эффективность определяли по увеличению показателей ESS и ADL Рассчитывается следующим образом: увеличение показателей = (баллы после лечения - баллы до лечения) / (100 баллов до лечения) *100% |
| Примечания | Наблюдение: 21 день |

Minematsu 2009

| | |
|----------------|---|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны Ослепление: неясное ITT-анализ: неясный Потери для наблюдения: неясные |
| Участники | Критерии включения: неясные Критерии исключения: неясные Страна: Япония 808 участников (406 была назначена комбинированная терапия, а 402 — монотерапия) Сравнимость: базовые характеристики были сравнимыми между группами, включая исходный показатель по шкале оценки инсульта Национального института здоровья Время начала лечения на протяжении 24 часов после начала инсульта |
| Вмешательство | Лечение: комбинированная терапия аргатробан плюс эдаравон Контроль: аргатробан в виде монотерапии |
| Конечные точки | Эффективность определяли по доле результатов от 0 до 1 по модифицированной шкале Ренкина через 90 дней и частоте СВМК в течение первых 3 недель |
| Примечания | Наблюдение: 90 дней |

Zhou 2007a

| | |
|---------------|--|
| Методы | РКИ: сообщалось о случайном распределении, но метод рандомизации и сокрытия не были указаны Ослепление: не указано ITT-анализ: не указан Потери для наблюдения: отсутствуют |
| Участники | Критерии включения: начало в течение от 6 часов до 3 дней, клинический диагноз острого ишемического инсульта (подтвержденный КТ) Критерии исключения: внутричерепное кровоизлияние, простое нарушение координации или потеря сознания, полиорганная недостаточность, злокачественная опухоль, АТ >180/110 мм рт. ст. Страна: Китай 60 участников (30 в группе лечения, 30 в группе контроля) Сравнимость: возраст, пол, похожие осложнения, большее число мужчин, чем женщин Степень тяжести инсульта не была сообщена Время получения лечения после наступления инсульта не указано |
| Вмешательство | Лечение: акантопанакс 80 мл один раз в сутки плюс урокиназа 0,1 МЕ два раза в сутки в течение 14 дней Контроль: базисное лечение два раза в сутки в течение 14 дней |

Zhou 2007a (продолжение)

| | |
|----------------|--|
| Конечные точки | Количество участников с неврологическим улучшением (устанавливается по собственному определению исследователей, подобному MESSS) через 14 дней |
| Примечания | Наблюдение: 14 дней |

ADL: повседневная деятельность

АТ: артериальное давление

КТ: компьютерная томография

ЕSS: европейская шкала оценки инсульта

ИТТ: назначенное лечение

МЕSSS: модифицированная эдинбургская-скандинавская шкала оценки инсульта

МРТ: магнитно-резонансная томография

НИН: Национальные институты здоровья

РКИ: рандомизированное контролируемое испытание

СВМК: спонтанное внутримозговое кровоизлияние

Характеристики продолжающихся исследований [размещенных по ID исследованию]

Goel 2009

| | |
|--------------------|---|
| Название испытания | Сравнительное исследование эдаравона и цитиколина в лечении травмы головы и инсульта |
| Методы | РКИ ИТТ-анализ: неясный Потери для наблюдения: неясные |
| Участники | Критерии включения: госпитализация в течение 24 часов после острой травмы головы или ишемического инсульта, показатель по шкале Университета Глазго для оценки комы менее 8 в случае нормальной КТ после травмы головы Критерии исключения: получение парацетама или тромболитического средства, геморрагическое поражение, необходимость в оперативном вмешательстве, рецидивирующий инсульт, возможность смерти в течение 72 часов Страна: Индия |
| Вмешательство | Пациенты будут рандомизированы на 3 группы. Первая группа будет получать эдаравон (группа E), вторая – цитиколин (группа C), а третья будет контрольной группой (группа B). Стандартная схема приема эдаравона и цитиколина будет использоваться в соответствии со старыми исследованиями: эдаравон в дозе 30 мг каждые 12 часов в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут на протяжении 14 дней и пероральный цитиколин в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 6 недель |
| Конечные точки | Модифицированная шкала Ренкина, шкала Университета Глазго для оценки комы и шкала тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США при госпитализации и через 90 дней |
| Дата начала | 2007 |

Goel 2009 (продолжение)

| | |
|-----------------------|--|
| Контактная информация | Manish Mittal MD, комната № 42, кафедра неврологии, Гималайский институт, Swami Ram Nagar, Doiwala Dehradun - 248140, Индия drmanishmittal123@gmail.com; контактный email: goeld007in@yahoo.co.in |
| Примечания | |

Mitsubishi Tanabe 2010

| | |
|--------------------|--|
| Название испытания | Безопасность и фармакокинетика MCI-186 у пациентов с острым ишемическим инсультом |
| Методы | Распределение: рандомизация Контроль: плацебо Классификация конечных точек: исследование безопасности Модель вмешательства: лечение в параллельных группах Маскировка: двойная слепая (пациент, опекун, исследователь, оценщик конечных точек) Первичная цель: лечение |
| Участники | <p>Критерии включения: полная функциональная независимость до текущего инсульта (о чем свидетельствует показатель от 0 до 2 на преморбидной модифицированной шкале Ренкина), клинический диагноз острого инсульта, подтвержденный КТ, проведенной для исключения церебральных кровоизлияний, наступление симптомов в течение 1-24 часов после начала инфузии исследуемого препарата, измеряемый дефицит на шкале NIHSS (о чем свидетельствует показатель от 3 до 15), полное сознание (то есть балл по пункту 1a NIHSS = 0), действительное письменное информированное согласие, полученное от пациента или родственника либо законного представителя, если пациент при полном сознании (то есть балл по пункту 1a NIHSS = 0), но не в состоянии читать и/или подписать ICF, в соответствии с требованиями государственного законодательства и местного ЭСО</p> <p>Критерии исключения: высокая вероятность того, что пациент не завершит курс инфузий исследуемого препарата и/или получит активное медицинское лечение на протяжении этого периода из-за тяжелого клинического состояния, тяжелая болезнь с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, масса тела от 120 кг, применение гТРА или других тромболитических средств (таких как урокиназа, стрептокиназа, ретеплаза, тенектеплаза) в течение предшествующих 24 часов, вероятность запрещенных сопутствующих вмешательств, таких как сосудистая хирургия, аортокоронарное шунтирование (АКШ), замена клапанов или каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), признаки церебральной грижи, запутывающие неврологические заболевания, такие как деменция, CADASIL, болезнь моя-моя или расслоение сонной артерии, инсульт в течение последних 3 месяцев (примечание: пациентам, недавно перенесшим ТИА, у которых показатель по преморбидной mRS до инсульта составлял от 0 до 2, будет разрешено вступить в исследование), признаки на снимках визуализации при госпитализации, указывающие на инфаркт, охватывающий >1/3 области СМА, или на поражение всей области ПМА либо на окклюзии внутренних сонных артерий (ВСА) без сопутствующей отдельной окклюзии средней мозговой артерии (из-за сложности различения хронических и острых поражений ВСА у таких пациентов), патология кроме церебрального инфаркта на снимках визуализации при госпитализации (например, ВМК или СВМК, АВМ, церебральная аневризма либо церебральная опухоль), текущее или предшествующее известное избыточное употребление алкоголя либо зависимость от алкоголя, текущее известное применение запрещенных лекарственных средств или зависимость от них, участие в предыдущем клиническом исследовании в течение 30 дней, отсутствие возможности или желания регулярно посещать клинику для контрольных визитов, любые другие состояния, которые, по мнению исследователя, делают пациента непригодным к включению в исследование, текущая беременность или планирование беременности (женщины) либо отказ использовать эффективную контрацепцию в течение 3 месяцев после завершения лечения (мужчины и женщины)</p> |
| Вмешательство | <p>MCI-186: экспериментальный препарат Вмешательство: препарат: MCI-186 Плацебо: плацебо в качестве компаратора Вмешательство: препарат: плацебо</p> |

Mitsubishi Tanabe 2010 (продолжение)

| | |
|-----------------------|---|
| Конечные точки | MCI-186: экспериментальный препарат Вмешательство: препарат: MCI-186 |
| Дата начала | Февраль 2009 г. |
| Контактная информация | Идентификатор в системе ClinicalTrials.gov: NCT00821821 |
| Примечания | |

ПМА: передняя мозговая артерия АВМ: артериовенозная мальформация
CADASIL: церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией
КТ: компьютерная томография
GCS: шкала Университета Глазго для оценки комы
ICF: форма информированного согласия
ВМК: внутримозговое кровоизлияние
ЕРО: Экспертный совет организации
ИТТ: назначенное лечение
СМА: средняя мозговая артерия
mRS: модифицированная шкала Ренкина
NIHSS: шкала тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США
РКИ: рандомизированное контролируемое испытание
рТАП: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
САК: субарахноидальное кровоизлияние
ТИА: транзиторная ишемическая атака

ДАННЫЕ И АНАЛИЗЫ

Сравнение 1. Эдаварон против контроля

| Конечная точка или название подгруппы | Количество исследований | Количество участников | Статистический метод | Размер эффекта |
|---|-------------------------|-----------------------|---|-------------------|
| 1 Улучшение неврологического дефицита в конце лечения | 3 | 496 | Отношение рисков (М-Х, фиксир., 95%-ный ДИ) | 1,99 [1,60, 2,49] |
| 1.1 MRS | 1 | 250 | Отношение рисков (М-Х, фиксир., 95%-ный ДИ) | 2,25 [1,19, 4,24] |
| 1.2 ESS | 2 | 246 | Отношение рисков (М-Х, фиксир., 95%-ный ДИ) | 1,93 [1,54, 2,43] |

Сравнение 2 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения

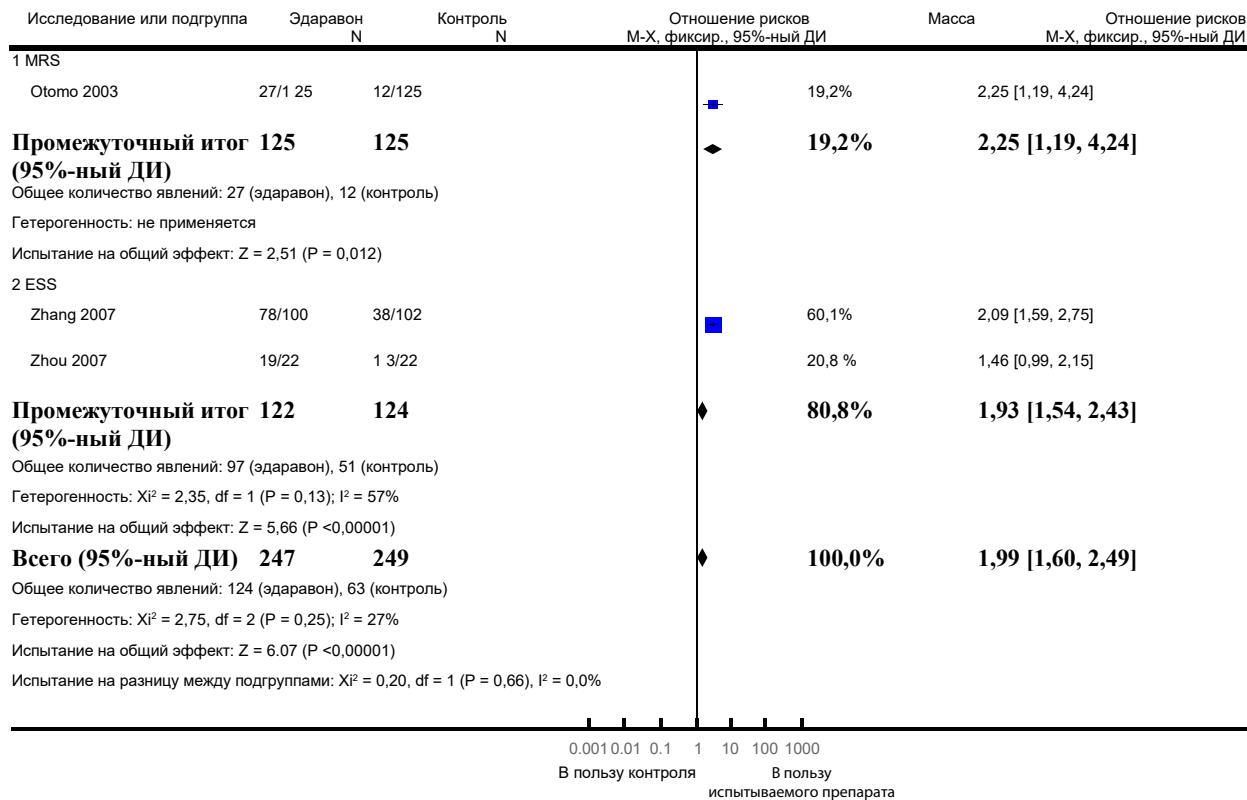
| Конечная точка или название подгруппы | Количество исследований | Количество участников | Статистический метод | Размер эффекта |
|---|-------------------------|-----------------------|---|------------------|
| 1 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения | 1 | 250 | Отношение рисков (М-Х, фиксир., 95%-ный ДИ) | 0,8 [0,22, 2,91] |

Анализ 1.1. Сравнение 1 Эдаравон против контроля, Конечная точка 1 Уменьшение степени неврологического дефицита в конце лечения.

Обзор: Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта

Сравнение: 1 Эдаравон против контроля

Конечная точка: 1 Улучшение неврологического дефицита в конце лечения

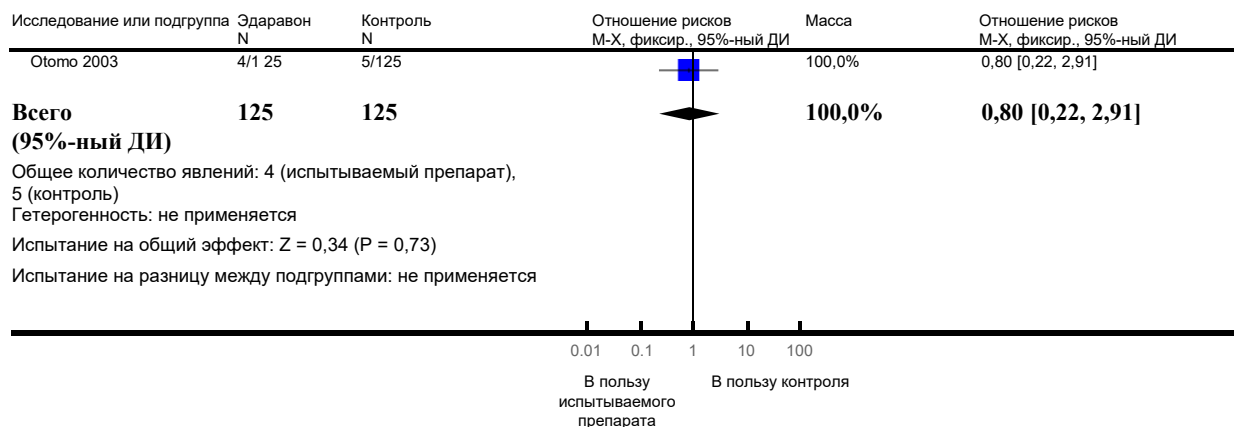


Анализ 2.1. Сравнение 2 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения, Конечная точка 1 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения

Обзор: Эдаравон для лечения острого ишемического инсульта

Сравнение: 2 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения

Конечная точка: 1 Смерть по любой причине в течение первых двух недель лечения и на протяжении всего периода наблюдения



ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Стратегия поиска в базе данных MEDLINE (Ovid) (на английском языке)

1. cerebrovascular disorders/ ИЛИ basal ganglia cerebrovascular disease/ ИЛИ exp brain ischemia/ ИЛИ carotid artery diseases/ ИЛИ carotid artery thrombosis/ ИЛИ intracranial arterial diseases/ ИЛИ cerebral arterial diseases/ ИЛИ exp "intracranial embolism and thrombosis"/ ИЛИ exp stroke/
2. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ ИЛИ apoplex\$ ИЛИ cerebral vasc\$ ИЛИ cerebrovasc\$ ИЛИ cva ИЛИ attack\$)).tw.
3. ((brain ИЛИ cerebr\$ ИЛИ cerebell\$ ИЛИ vertebrobasil\$ ИЛИ hemispher\$ ИЛИ intracran\$ ИЛИ intracerebral ИЛИ infratentorial ИЛИ supratentorial ИЛИ middle cerebr\$ ИЛИ mca\$ ИЛИ anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ ИЛИ infarct\$ ИЛИ thrombo\$ ИЛИ emboli\$ ИЛИ occlus\$ ИЛИ hypoxi\$)).tw.
4. tia\$1.tw
5. 1 ИЛИ 2 ИЛИ 3 ИЛИ 4
6. (edaravon\$ ИЛИ norphenazone ИЛИ MCI-186 ИЛИ MC1186 ИЛИ N demethylphenazone ИЛИ norantipyrene ИЛИ radicut).tw.
7. 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
8. 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
9. Antipyrene/aa [Analogues & Derivatives]
10. 6 ИЛИ 7 ИЛИ 8 ИЛИ 9
11. 5 и 10
12. Ограничить 11 людьми

Приложение 2. Стратегия поиска в базе данных EMBASE (Ovid) (на английском языке)

1. cerebrovascular disease/ ИЛИ cerebral artery disease/ ИЛИ cerebrovascular accident/ ИЛИ stroke/ АБО vertebrobasilar insufficiency/ ИЛИ carotid artery disease/ ИЛИ exp carotid artery obstruction/ ИЛИ exp brain infarction/ ИЛИ exp brain ischemia/ ИЛИ exp occlusive cerebrovascular disease/
2. stroke patient/ ИЛИ stroke unit/
3. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ ИЛИ apoplex\$ ИЛИ cerebral vasc\$ ИЛИ cerebrovasc\$ ИЛИ cva ИЛИ attack\$)).tw.
4. ((brain ИЛИ cerebr\$ ИЛИ cerebell\$ ИЛИ vertebrobasil\$ ИЛИ hemispher\$ ИЛИ intracran\$ ИЛИ intracerebral ИЛИ infratentorial ИЛИ supratentorial ИЛИ middle cerebr\$ ИЛИ mca\$ ИЛИ anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ ИЛИ infarct\$ ИЛИ thrombo\$ ИЛИ emboli\$ ИЛИ occlus\$ ИЛИ hypoxi\$)).tw.
5. tia\$1.tw.
6. 1 ИЛИ 2 ИЛИ 3 ИЛИ 4 ИЛИ 5
7. Norphenazone/
8. (edaravon\$ ИЛИ norphenazone ИЛИ MCI-186 ИЛИ MCI186 ИЛИ N demethylphenazone ИЛИ norantipyrene ИЛИ radicut).tw.
9. 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
10. 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
11. 7 ИЛИ 8 ИЛИ 9 ИЛИ 10
12. 6 и 11
13. Ограничить 12 людьми

ВКЛАД АВТОРОВ

- Проект протокола: Feng Shejun, Yang Qingwei, Liu Ming
- Разработка стратегии поиска: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Поиск испытаний: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Получение копий документации испытаний: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Отбор испытаний для включения: Feng Shejun, Li Weizheng, Liu Ming
- Исключение данных: Feng Shejun, Li Weizheng
- Внесение данных в RevMan: Feng Shejun, Li Weizheng
- Выполнение анализа: Feng Shejun, Li Weizheng
- Интерпретация анализа: Feng Shejun, Liu Ming
- Подготовка проекта последнего обзора: Feng Shejun, Yang Qingwei, Liu Ming, Li Weizheng, Zhang Shihong, Wu Bo, Yuan Wenming, Li Juntao
- Обновление обзора: Feng Shejun, Yuan Wenming, Yang Qingwei

ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Неизвестно.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внутренние источники

- Китайский Кохрановский центр, Китай.

Внешние источники

- Никакие источники финансирования не предоставлены

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Медицинские предметные рубрики (MeSH)

Антипирин [^ганалоги и производные; терапевтическое применение]; ишемия головного мозга [осложнения]; поглотители свободных радикалов [терапевтическое применение]; нейропротективные средства [^гтерапевтическое применение]; рандомизированные контрольные испытания в качестве темы; Инсульт [^гфармакотерапия; этиология]

Контрольные слова MeSH

Люди