

Проміжні результати дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) — відкритого багаточентрового дослідження «випадок — контроль»

С.П. Московко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Резюме. У статті наведено проміжні результати дослідження СТІКс — відкритого багаточентрового дослідження «випадок — контроль» у контексті поширеної світової практики щодо додаткової терапії гострого періоду ішемічного інсульту. Проміжний аналіз результатів (interim analysis) дає можливість переконатись у тенденціях на користь робочої гіпотези та дозволяє вчасно оцінити недоліки створеного протоколу. У даному випадку дослідження є ініціативним, некомерційним і, головне, орієнтованим на звичну клінічну практику, що може дещо відрізнитись в окремих центрах.

Усього за період із березня до вересня 2020 року (дані від Вінницького центру отримані за більший період — серпень 2019 — серпень 2020) отримані для аналізу 570 анкет пацієнтів основної групи (з додаванням до лікування Ксаврону згідно з інструкцією до препарату) та 430 анкет пацієнтів групи контролю (конвенційне лікування інсульту згідно з локальними протоколами в окремих клініках і центрах). Оцінені окремі параметри (головним чином відсоткові частки) з урахуванням нативних результатів, отриманих на момент проміжного аналізу, відповідно до реальних розмірів виборки в кожному випадку.

Проведений аналіз попередніх даних у дослідженні за протоколом СТІКс дає підстави говорити про доцільність застосування Ксаврону як додаткової терапії гострого періоду ішемічного інсульту. Його ефективність підтверджують показники перебігу захворювання — менша ймовірність ускладнень, швидша клінічна стабілізація пацієнтів, швидше відновлення порушень свідомості, що приводить до більш ранньої активізації пацієнта, початку його реабілітації тощо.

Ключові слова: дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу, неврологічні шкали, шкала mRS, едаравон, Ксаврон.

Оприлюднення результатів проміжного аналізу даних під час виконання дослідження з накопиченням матеріалу — поширена у світі практика. По-перше, для спостережного комітету дослідження (члени вказані в авторстві статті) це можливість переконатись у тенденціях на користь робочої гіпотези, або, навпаки, дані відповідають «нульовій гіпотезі». Не секрет, що достатньо великий відсоток досліджень різного гатунку та масштабу у світі припиняється саме на етапі аналізу проміжних даних, які не

підтверджують первинних припущень, і стає очевидною марна витрата часу та ресурсів. Прикро, що більша частина цих результатів не публікується, і питання залишається відкритим, таким, що до нього начебто і не приступали. Однак невелика кількість досліджень припиняється з іншої причини: попередній аналіз результатів вказує на абсолютну справедливість робочої гіпотези, а статистичне підтвердження на неповному масиві беззаперечно підтримує заявлений ефект. Тут, у великих клінічних дослідженнях, також має місце розумне ставлення до

© С.П. Московко

економії ресурсів, але воно має трохи інший відтінок.

По-друге, проміжний аналіз результатів (interim analysis) дозволяє вчасно оцінити недоліки створеного протоколу, побачити його слабкі місця та передбачити позиції, які в майбутньому можуть трактуватись двозначно, сила яких знижує впевненість у сформульованих висновках, чи вони можуть впливати на достовірність статистичного аналізу результатів. Загалом ця проблема вирішується в масштабних дослідженнях за допомогою додатків чи змін у протоколах, роз'ясненнях (що не впливає критичним чином на загальний план проведення випробування), які мають бути затверджені не тільки керівним комітетом, але й регуляторними органами, коли йдеться про офіційно реєстровані комерційні проекти. У нашому випадку дослідження було оприлюднено як ініціативне, некомерційне і, головне, орієнтоване на звичну клінічну практику, що може дещо відрізнятись в окремих центрах. Спеціальних умов ведення хворих не висувалось і передбачалось, що трактування учасниками окремих положень протоколу та пунктів анкети випадку мало б бути доволі однозначним. Необхідно лише володіти кількома стандартними шкалами оцінки стану інсультного хворого та шкалами оцінки наслідків, функціонального стану пацієнта (на момент виписки зі стаціонару та на 90-й день від початку захворювання; деталі — у публікації протоколу в «Здоров'ї України», № 1, лютий 2020 р.) [3]. Наразі головною проблемою виявилась якість заповнення первинної документації дослідження — анкет випадків, у яких за недбалості наявні пропуски даних: не вказані вік чи стать пацієнта, терміни призначення досліджуваного препарату, важливі клінічні деталі перебігу, чи взагалі помилки заповнення ставлять під сумнів сумлінність окремих учасників та їх відповідальність за колективний результат. Наприклад, у розділі «загальної оцінки наслідків лікування» (виписаний із покращенням — 1; без змін — 2; помер у лікарні — 3) позначено «3», а в розділі «оцінка за mRS при виписці» стоїть бальна оцінка 1 чи 2 (?) тощо.

Безумовно, такі анкети будуть повернуті виконавцям і недоліки будуть усунені. Але для проміжного аналізу в окремих позиціях бракує повноцінних суцільних даних, і тому

в наступному викладенні буде вказуватись реальний розмір підгруп, що порівнювались за тим чи іншим показником. Це, без сумнівів, може впливати на достовірність отриманого результату, але, зважаючи на обсяг вже отриманого матеріалу, сподіваємось — незначно.

Нарешті, по-третє, проміжний аналіз дослідження, на нашу думку, відповідає вимогам академічної та медичної доброчесності — відкритості в оприлюдненні результатів та окремій меті: порівняння їх з остаточними має додати ваги в позиції ставлення до методики лікування, її доцільності, безпечності та ефективності. Це, на наш погляд, є дуже важливим у питанні, яке ми поставили, — отримання доказів на користь методології лікування, заснованих на власному, національному досвіді, обґрунтованому за правилами, максимально відповідними принципам доказової медицини та належної клінічної практики.

Основні результати. Усього за період із березня до вересня 2020 року (дані від Вінницького центру отримані за більший період — серпень 2019 — серпень 2020) отримані для аналізу 570 анкет пацієнтів основної групи (з додаванням до лікування Ксаврону згідно з інструкцією до препарату) та 430 анкет пацієнтів групи контролю (конвенційне лікування згідно з локальними протоколами в окремих клініках та центрах). Інспекція отриманої бази даних та попередня статистична оцінка отриманих результатів проводилась незалежним спеціалістом зі статистичних досліджень (Гутор Т.Г., завідувач кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького). Пропущені дані в окремих анкетах заповнювались усередненим результатом щодо конкретної позиції бази даних, що припускається в статистичних дослідженнях (хоча при великій кількості «порожніх» клітинок може впливати на точність та достовірність результату). Окремі розвідувальні статистичні оцінки проведені одним з авторів (проф. Московко С.П.). Оцінені окремі параметри (головним чином відсоткові частки) з урахуванням нативних результатів, отриманих на момент проміжного аналізу, відповідно до реальних розмірів вибірки в кожному випадку.

У табл. 1 представлено основні демографічні та загальні показники у двох групах до порівняння. Наголошуємо, що дані попередні, не уточнені за верифікацією і неповні, з огляду на наявні прогалини.

Можна зробити висновки, що за основними демографічними параметрами (вік, статевий розподіл) обидві групи дуже подібні. За показниками часу надходження до лікарні від моменту початку симптомів також спостерігається тотожність. Наголосимо, що за умовами протоколу не потребувалося щільної відповідності «випадок — контроль» — дані відображують реальну клінічну практику, і відмінності в процесі організації надання допомоги при інсульті в різних центрах можуть накладати незначні впливи на

Таблиця 1 Основні демографічні показники та кількість отриманих даних за параметрами протоколу дослідження

Параметр	Основна група	Контрольна група
Загальна кількість оцінених випадків	570	430
Чоловіків/жінок, %	53,51/45,79	46,74/51,40
Середній вік, M±m	66,36±0,47	67,18±0,58
Минуло часу від моменту появи симптомів до надходження до лікарні, %:		
0-4,5 години	48,8%	40,5%
4,5-6 годин	10,9%	6,4%
6-12 годин	17,8%	19,9%
12-24 години	15,5%	18,4%
після 24 годин	6,9%	14,7%
Рівень свідомості при надходженні, %:		
Ясна свідомість (15 балів за ШКГ)	47,7%	47,7%
Оглушення (13-14 балів за ШКГ)	28,4%	32,3%
Сопор (9-12 балів за ШКГ)	21,1%	14,4%
Кома (<9 балів за ШКГ)	2,8%	5,6%
Сума балів за ШКГ при надходженні, M±m	13,46±0,09	13,51±0,11
Оцінка важкості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, %:		
Легкий інсульт (1-5 балів)	15,8%	21,6%
Помірна важкість (6-12 балів)	44,6%	41,3%
Середня важкість (13-18 балів)	24,7%	25,1%
Важкий інсульт (>18 балів)	14,9%	12,0%
Сума балів за NIHSS при надходженні	11,67±0,26	10,93±0,29
Проведено процедур реканалізації (тромболізис)	25 (4,4%)	30 (6,98%)
Наявна афазія	212 (37,2%)	151 (35,1%)
Локалізація ураження:		
Права півкуля	215 (38%)	176 (41,9%)
Ліва півкуля	253 (46,7%)	169 (40,2%)
Вертебробазиллярний басейн	98 (17,3%)	75 (17,9%)
Ліжко-день	9,69±0,19	9,68±0,21

розподіл пацієнтів за параметром часу госпіталізації.

За розподілом часу надходження до лікарні (час від початку симптомів до госпіталізації) дві групи також були подібними, за винятком достовірно більшої частки хворих у контрольній групі, госпіталізованих у період після 24 годин (14,7%, n=432 проти 6,9%, n=326, p=0,0005). Пізня госпіталізація може впливати на наслідки лікування, тому що втрачено час початкових змін у мозку, коли ще можливо на них впливати. Але отримано дані не у всіх представників двох когорт, тому висновок не може бути остаточним.

Розподіл за рівнем свідомості госпіталізованих пацієнтів був практично однаковим. Але в основній групі частка хворих, які надійшли в стані сопуру, була більшою (21,1% проти 14,4%, p=0,0067). Натомість у контрольній групі переважала частка хворих, що оглянуті первинно в коматозному стані (5,6% проти 2,8%, p=0,0256). Однак ці частки були відносно невеликими, і, можливо, це зумовлено саме більшою кількістю хворих, госпіталізованих після 24 годин від початку симптомів (набряк мозку тощо). У результаті усереднені показники суми балів за шкалою ком Глазго в обох групах, що порівнюються, виявились тотожними.

Важкість неврологічного дефіциту, оцінена за шкалою NIHSS при надходженні до стаціонару, розподілялась по групах доволі рівномірно, за винятком більшої частки легких інсультів (1-5 балів) у групі контролю (n=426), ніж у групі з активним лікуванням (n=563): 21,6% проти 15,8%, p=0,0197. Одночасно в останній групі було достовірно більше хворих із важким неврологічним дефіцитом (>18 балів за NIHSS): 14,9% проти 12%, p=0,0000. Усереднений результат суми балів у групах був також на користь більшої важкості процесу в групі активного лікування (11,67±0,26 проти 10,93±0,29), хоча ця різниця і не досягала рівня статистичної достовірності (p=0,06) (рис. 2).

Однак при подальшому розгляді результатів дослідження слід враховувати цю тенденцію до більшої важкості інсультів в основній групі порівняно з контролем.

Процедури реканалізації судин (тромболізис) проводились відносно нечасто, як на світову практику — 4,4% пацієнтів основної групи (25 хворих) та 6,98% у контрольній

(30 хворих). Безумовно, цієї кількості пацієнтів не досить для відповідного аналізу, хоча питання поєднання процедур реканалізації та якнайшвидшого застосування скавенджерів активних радикалів (Ксаврон) розглядається вельми активно у світовій літературі з позитивними тенденціями. У даному випадку важливо, що по цьому показнику попереднього порівняння груп різниця не є достовірною ($p=0,0786$).

Так само немає відмінностей за показником наявності афазії в клінічному синдромі (що погіршує оцінки функціонального стану та прогноз наслідків): 212 (37,2%) випадків в основній групі та 151 (35,1%) випадок у контрольній. Розподіл локалізації процесу по зонах кровоживлення мозку виявився достатньо рівномірним та симетричним, що підтверджує відповідність структури груп загальним популяційним закономірностям, що відбиває повсякденну практику. Показник дуже важливий з точки зору можливої «штучності» відбору, формування груп. Так само цей параметр «натуральності» когорт підтверджується тотожністю тривалості ліжка-дня: прийняті стандарти стаціонарного лікування не змінювались на користь, наприклад, групи лікування, яке вивчалось.

У висновку відносно основних демографічних та клінічних характеристик двох дослідних груп можна стверджувати, що при попередньому аналізі результатів немає суттєвих відмінностей, які б тенденційно схилили висновок на користь висунутої попередньо гіпотези. Є всі підстави вважати, що висхідні умови в обох групах дослідження були однаковими, і відмінності при подальшому аналізі перебігу та наслідків інсульту можуть бути віднесені до єдиного чинника — застосування під час терапії препарату Ксаврон (основна група порівняно з контрольною).

У табл. 2 наведено основні показники стосовно перебігу стаціонарного періоду інсульту та оцінки наслідків. Першою позицією, до якої можливо ставитись критично (оскільки вона доволі суб'єктивна), була загальна оцінка лікарем динаміки стану хворого в перші 2-5 діб. В основній групі (лікування) цей показник оцінювався позитивно у 86,5% випадків, тоді як у контрольній когорті — у 57% (достовірність різниці на рівні $p<0,001$). Цікаво, що тенденція на користь

групи активного лікування підтвердилась показником клінічної стабілізації стану ($3,89\pm 0,14$ доби проти $5,33\pm 0,18$ доби в контрольній групі, $p=0,001$) (рис. 1).

Спеціальне питання в анкеті пацієнта за протоколом дослідження стосувалось феномену погіршення стану протягом перших 2-5 діб госпіталізації. Цей феномен часто спостерігається в практиці і його інтерпретують частіше за рахунок набряку мозку у відповідь на інсульт. Набряк — звичайне явище в інсультній практиці, і його виразність та тривалість передусім залежать від локалізації й розмірів вогнища ураження, а також від інших факторів — вік пацієнта, наявні ознаки дифузного захворювання дрібних судин мозку (що є до певної міри маркером пошкодження гематоенцефалічного бар'єру), розмірів «пенумбри» та стану колатерального кровообігу в конкретної людини, супутньої соматичної патології (діабет, тривалість та перебіг гіпертонічної хвороби) тощо.

У контексті цього дослідження, враховуючи властивості Ксаврону щодо зменшення ймовірності набряку та порушень гематоенцефалічного бар'єру (за досить складними і гіпотетичними механізмами), нас особливо цікавили показники феномену тимчасового погіршення — як стану свідомості (безпосередній індикатор набряку), так і погіршення оцінок неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (погіршення стану клітин мозку в зоні пенумбри?).

Погіршення стану свідомості в перші 2-5 діб, порівняно з моментом надходження до лікарні, відмічено в 31 хворого основної групи (5,63%, $n=551$) та в 37 хворих групи контролю (10,42%, $n=355$). Відмінність гранично достовірна ($p=0,049$). Практично погіршення відбувалось в один і той самий проміжок часу в обох групах хворих ($3,00\pm 0,06$ доби в основній групі і $3,07\pm 0,09$ доби в контрольній, $p=0,55$). Це свідчить про єдиний природний механізм цього феномену.

Але при аналізі глибини погіршення свідомості (до рівня балів за ШКГ) з'ясується, що в контрольній групі ступінь негативної зміни достовірно більший ($10,63\pm 0,19$ проти $9,74\pm 0,14$ в основній групі, $p=0,001$). І тривалість погіршення також достовірно більша у хворих контрольної групи ($3,67\pm 0,12$ доби проти $2,83\pm 0,16$ доби, $p<0,001$). Поєднання

цих двох показників з однаковим напрямком тенденції підтверджує припущення про певний захисний потенціал препарату щодо ризиків розвитку набряку мозку.

Погіршення неврологічного дефіциту в першому періоді спостереження, у найгострішому періоді, має в основі деякі інші механізми, імовірно, поширення зони порушення авторегуляції кровотоку в межах пенумбри, що пов'язано з токсичним впливом активних радикалів на ендотелій дрібних та середніх судин мозку. В основній групі зафіксовано погіршення неврологічного дефіциту у 27 хворих (4,9%, n=551), а в контрольній — у 33 хворих (9,5%, n=346). При обрахунку в суцільних когортах (заповнення «порожніх» клітинок усередненим по групі результатом) відсутність погіршення оцінки за NIHSS в основній групі оцінено в 91,93% хворих (похибка відсотка, m=1,14), тоді як у контрольній групі цей рівень становив 72,79% (m=2,15). Показник χ^2 при обрахуванні 4-польних таблиць для встановлення відмінностей у розподілі часток подій у незалежних групах становив 65,81 (p<0,001).

Підтвердженням цієї різниці було обчислення рівнів, до яких піднялися оцінки (нагадаємо, що в основній групі на початку лікування та спостереження за хворими середній показник за шкалою NIHSS був вищий!): дефіцит в основній групі сягав 16,38±0,34 бала, тоді як у контрольній — 17,91±0,42 бала (p<0,01). Тривалість такого погіршення була достовірно коротшою в групі активного лікування: 3,41±0,16 проти 4,78±0,17 (p<0,001). Звернемо увагу, що тривалість відновлення попереднього стану була більшою, ніж терміни відновлення рівня свідомості, що свідчить про дещо відмінні механізми в основі двох феноменів.

Соматичні ускладнення перебігу інсульту — суттєва причина негативного результату лікування та чинник слабого прогнозу відновлення. У групі лікування Ксавроном 47 пацієнтів (8,42%, n=558) мали зафіксовані клінічно значущі соматичні ускладнення. У контрольній групі такі ускладнення перебігу відмічені у 63 хворих (17,12%, n=368). Різниця частот виявилась достовірною (p<0,001). Можливо, активно-радикальний «шторм» має в гострому періоді інсульту більш поширені ефекти, ніж тільки в безпосередньо ураженій зоні мозку, з віддаленим

впливом на функції окремих органів чи механізми їх невральної регуляції (?).

В окремій площині лежить частота геморагічних трансформацій ішемічного інсульту. Феномен складний у сенсі чинників та механізмів і, хоча більшість випадків вважається клінічно малозначущою, вважається фактором загрози для життя та предиктором гіршого прогнозу відновлення (не говорячи вже про подовження госпітального періоду). В обох групах порівняння рівень геморагічних трансформацій (доведених повторною нейровізуалізацією чи морфологічним дослідженням) був доволі невисоким: 9 випадків (1,84%, n=497) в основній групі та 22 випадки (5,67%, n=388) у контрольній групі. Натомість різниця в показниках достовірна (p=0,0012). Цей тренд збігається з даними,

Таблиця 2 Окремі параметри перебігу захворювання в порівнянні двох груп — основної та контрольної

Показники		Основна група (n=570)	Контрольна група (n=430)	Достовірність різниці (p)
Було покращення рівня свідомості/неврологічного дефіциту в перші 2-5 діб:		86,5%	57,0%	< 0,001
Погіршення стану свідомості в період 2-5 діб	доба	3,00±0,06	3,07±0,09	0,55
	до рівня балів ШКГ	9,74±0,14	10,63±0,19	0,001
	тривалість погіршення (діб)	2,83±0,16	3,67±0,12	0,001
Погіршення дефіциту за NIHSS	до рівня (балів)	16,38±0,34	17,91±0,42	0,01
	тривалість (діб)	3,41±0,16	4,78±0,17	0,001
Клінічна стабілізація пацієнта (доба)		3,89±0,14	5,33±0,18	0,001
Соматичні ускладнення перебігу		47 (8,42%)	63 (17,12%)	<0,001
Геморагічна трансформація (доведена)		9 (1,84%)	22 (5,67%)	0,0012
Наслідок лікування:				
Виписаний із покращенням		93,7%	81%	<0,001
Виписаний без змін		5,4%	17%	<0,001
Помер у лікарні		0,7%	2%	0,0713
Може пройти 10 м самостійно		64,3%	62,1%	0,4853
Оцінки за шкалами при виписці	Оцінка за NIHSS	6,34±0,22	7,46±0,27	0,001
	mRS	2,66±0,06	2,77±0,22	0,62
	Індекс Бартеля	78,82±1,05	69,22±1,12	0,001
mRs на 90-й день		1,55±0,06	2,96±0,47	0,01

які наводять у подібних спостереженнях інші дослідники [2]. Який вплив на ризики геморагічної трансформації створює дослідний препарат, достеменно невідомо, але кінцевий факт захисної дії в цьому контексті вельми важливий у клінічному відношенні.

Загальну оцінку наслідків лікування будь-якого захворювання, у тому числі і інсульту, можна вважати даниною стандартам, встановленим у вітчизняній медицині і прописаним у певних розділах бланка історії хвороби та статистичних талонах звіту про пролікований випадок. Безумовно, значна частка висновку є суб'єктивною. Але зазвичай лікар вкладає в кінцевий вердикт усю сукупність показників про перебіг, порівняння ознак при надходженні та на момент виписки і прогностичні очікування щодо подальшого відновлення функцій, потенціалу пацієнта. А ргіогі, маємо довіряти індивідуальним оцінкам лікарів як інтегральному показнику стану пацієнта в цих обставинах та прогностичних очікувань.

В основній групі (n=568) оцінку «виписаний із покращенням стану» отримали 93,7% хворих (рис. 6), що достовірно більше, ніж у контрольній групі (n=405) — 81% (p<0,001). Зворотні відношення в частках хворих, оцінених як виписані «без змін»: 5,4% у групі лікування проти 17% у групі контролю (p<0,001). На наш погляд, це важливий результат, попри його суб'єктивність: ризики залишатись у стабільно важкому стані майже втричі більші (відносна оцінка) при конвенційному підході до лікування. Різниця в рівнях госпітальної смертності на поточний момент (неповні відомості по групах) не досягає рівня достовірності — 0,7% проти 2% (p=0,0713).

У термінах впливу на ризик негативного наслідку (виписки без змін стану та смерть під час перебування в стаціонарі) розрахунок відносного ризику дає показник 0,324 (95% ДІ, 0,222-0,473). Це можливо інтерпретувати в сенсі того, що застосування едаравону під час лікування знижує відносний ризик негативних безпосередніх наслідків на 0,676, і показник NNT (число хворих, що необхідно пролікувати для досягнення позитивного результату) становить 7,782 (чутливість невисока — 0,313, а специфічність — 0,381).

Природно, що оцінки функціонального стану пацієнтів на момент виписки, з огляду на короткі терміни перебування в стаціонарі

в гострому та підгострому періодах інсульту (середній ліжко-день), подібні в обох групах. Це стосується спроможності пацієнтів пройти 10 метрів самостійно чи з мінімальною підтримкою (задля безпеки) і загальної оцінки за шкалою Ренкіна (mRS). Годі очікувати в ці проміжки часу очевидного відновлення функцій, зважаючи на загальний (у тому числі когнітивний) ефект мозкової катастрофи. Але оцінка досягнутого рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS беззаперечно свідчить на користь групи активного лікування (6,34±0,22 бала проти 7,46±0,27 бала, p<0,001), і це при тому, що висхідний рівень дефіциту був у середньому більший у дослідній групі, ніж у контролі (рис. 2). Можна робити попередній висновок про більш активне відновлення на тлі застосування Ксаврону в комплексі лікування. Це підтверджує і достовірна різниця в балах більш структурованої оцінки за індексом Бартеля на момент виписки хворих (рис. 4).

Найбільш цікавою і важливою для результатів дослідження (первинна кінцева точка!) є оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою Ренкіна на 90-й день від початку захворювання (рис. 3). Це загально-визнаний у світі підхід до оцінювання наслідків хвороби та її лікування, особливо інсульту, тому що протягом 3 місяців практично завершується переважна більшість пошкоджувальних процесів у мозку (включаючи і запальні механізми) і найбільш активно розгортаються репаративні, компенсаторні процеси та механізми, які модерують відновлення функцій. Оцінюючи роль та потенціал будь-якого нового підходу чи фармакологічного агента, що застосовується в гострому періоді лікування та спостереження, ми виходимо з того, що захисна, цитопротекторна дія, наприклад, сприяє збереженню більшої частки мозкової тканини в зоні пошкодження і, таким чином, забезпечує кращі «стартові» можливості для процесів подальшої регенерації, компенсації та адаптації. А, отже, у фіксованій точці (з місяці від початку захворювання) ми маємо отримати кращий функціональний результат у пацієнтів групи активного лікування.

На жаль, у вітчизняній інсультології поки що не прижилась традиція оцінювати результати зусиль медичної допомоги таким

стандартним для світової практики чином. У кращому випадку користуються висновками про ліпший результат лікування на момент виписки. Однак, як зазначалося вище, оцінка за mRS безпосередньо при закінченні стаціонарного курсу (7-9 днів) має слабку якість через низку обставин, у тому числі когнітивних компонентів неспроможності в період гострої стресової реакції (не тільки та не стільки психологічної, як фізіологічної — ураження субстрату реалізації складних функцій, стан стійкого чи тимчасового «disconnect-синдрому», «розлому» звичної системи колективної організації мозкової діяльності).

Така оцінка за mRS при виписці слугує хіба що як висхідний показник для подальшого порівняння з віддаленими результатами. Фактично, у даному протоколі дослідження, на доволі суттєвому за розмірами груп матеріалі вперше у вітчизняній практиці використовується стандартний світовий підхід до оцінок. Це важливо також з точки зору можливостей порівняння отриманих результатів з аналогічними дослідженнями, які вже опубліковані в міжнародній літературі.

У табл. 3 наведено отримані на цей момент проміжної оцінки дані про розподіл балів mRS у пацієнтів обох груп — при виписці зі стаціонару та на 90-й день від початку захворювання.

Як видно (і очікувано), розподіл балів на момент виписки практично однаковий, відмінності відсутні (за винятком бала 6 — смерть у лікарні, що була достовірно більш рідкісною в основній групі, та бала 5 — грубі порушення функції, що потребують стороннього догляду та допомоги: 8,9% проти 5,2%, $p=0,0274$; не викликає подиву, зважаючи на більш важкий середній стартовий дефіцит за шкалою NIHSS у групі активного лікування) (рис. 5).

На 90-й день на момент проміжного аналізу отримано дані про функціональний стан у 312 (54,7%) пацієнтів основної групи та 110 (25,6%) пацієнтів контрольної групи. Формально, цього недостатньо для порівняльного аналізу, особливо для даних контрольної групи. Однак, зважаючи на випадковий характер отримання даних, ці менші, вторинні вибірки (що входять до складу основної та контрольної груп) можуть піддаватись аналізу, хоча й попередньому.

Таблиця 3 Оцінка функціонального стану пацієнтів за mRS при виписці зі стаціонару та на 90-й день від початку захворювання

Бал за mRS	Основна група	Контрольна група	p
На момент виписки	(n=563)	(n=423)	
0	52 (5,7%)	17 (4,0%)	0,2244
1	110 (19,5%)	87 (20,6%)	0,6690
2	119 (21,1%)	108 (25,5%)	0,1044
3	114 (20,2%)	89 (21,0%)	0,7583
4	137 (24,3%)	92 (21,7%)	0,3386
5	50 (8,9%)	22 (5,2%)	0,0274
6	1 (0,18%)	8 (1,9%)	0,0052
На 90-й день від початку	(n=312)	(n=110)	
0	56 (17,9%)	13 (11,8%)	0,1372
1	69 (22,1%)	26 (23,6%)	0,7461
2	77 (24,7%)	30 (27,3%)	0,5903
3	66 (21,2%)	20 (18,2%)	0,5025
4	35 (11,2%)	9 (8,2%)	0,3763
5	7 (2,2%)	2 (1,8%)	0,8013
6	2 (0,6%)	10 (9,1%)	<0,001

Формальний статистичний аналіз mRS на 90-й день, екстрапольований на цілі групи дослідження, показує статистичну відмінність усереднених даних: $1,55 \pm 0,38$ бала в основній групі лікування проти $2,96 \pm 0,8$ бала в контрольній ($p=0,003$) (рис. 3). Можна ставити питання до можливості аналізувати усереднений результат для рангових даних (шкал), але, зважаючи на врахування відсоткової ваги випадків у кожному рангу, це можливо. Більш прийнятний метод представлення та аналізу результатів за шкалою mRS — так званий «shift-analysis», коли будуються стовпчикові діаграми з накопиченням, з відповідно пропорційними сегментами щодо внеску кожного рангу і, розташовані паралельно, порівнюються між собою — чи є зміщення того чи іншого рангу стосовно, наприклад, пропорцій контрольної групи.

На поточний момент такий метод представлення даних ми не вважаємо коректним за причини їх неповноти — аналіз носить розвідувальний, попередній характер. При отриманні остаточного результату, заповненні всіх прогалин бази даних будуть представлені повні висновки з дослідження.

Попередні висновки. Проведений аналіз попередніх даних у дослідженні за протоколом СТІКс дає підстави говорити про доцільність застосування Ксаврону як додаткової терапії гострого періоду ішемічного інсульту. Його ефективність підтверджують

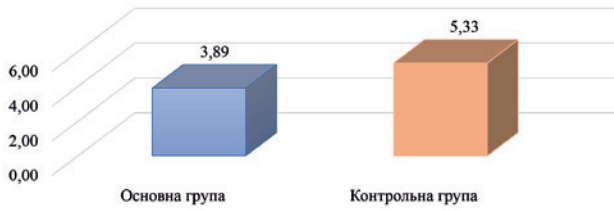


Рисунок 1 Середні значення доби клінічної стабілізації пацієнтів з інсультом досліджуваних груп ($p < 0,01$ між даними груп)

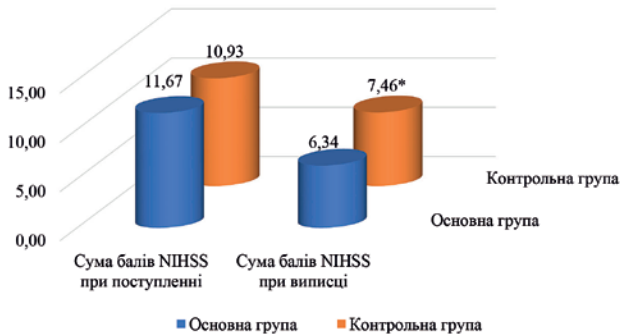


Рисунок 2 Середні значення балів шкали NIHSS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп
Примітка: *Доведена різниця між показниками груп ($p < 0,001$)

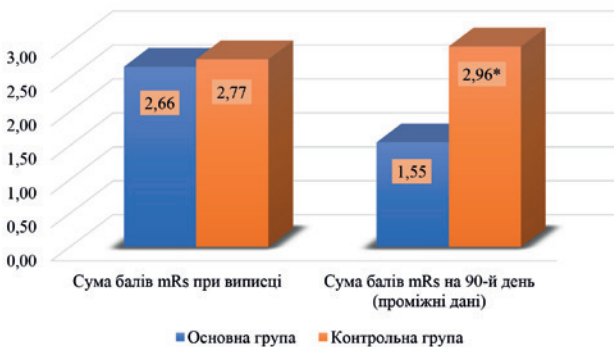


Рисунок 3 Середні значення балів шкали mRS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп
Примітка: *Доведена різниця між показниками груп ($p < 0,001$)

показники перебігу захворювання — менша ймовірність ускладнень, швидша клінічна стабілізація пацієнтів, більш швидке відновлення порушень свідомості, що веде до більш ранньої активізації, початку реабілітації тощо.

На поточний момент, неповні дані в частини пацієнтів, особливо щодо оцінки функціонального стану та наслідків у віддаленому періоді (збір та верифікація даних ще не завершені) заважають формулювати остаточні висновки. Але слід зауважити, що навіть попередні дані підтверджують результати та висновки інших аналогічних досліджень [1, 2] і можуть мати велику практичну вагу.



Рисунок 4 Середні значення Індекс Бартеля (у балах) у пацієнтів досліджуваних груп ($p < 0,001$ між показниками груп)

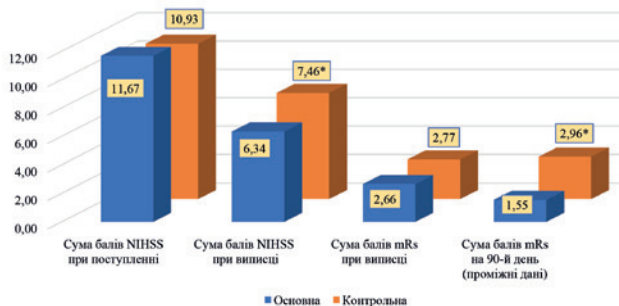


Рисунок 5 Середні значення балів шкали NIHSS та шкали mRS у динаміці в пацієнтів досліджуваних груп
Примітка: *Доведена різниця між показниками груп ($p < 0,001$)

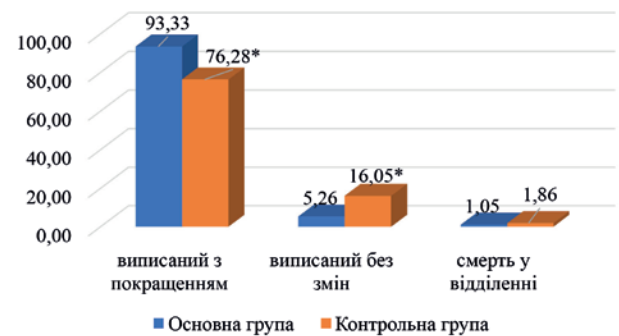


Рисунок 6 Результати лікування пацієнтів із інсультом (%)
Примітка: * - Доведена різниця між показниками груп ($p < 0,001$)

Також як недолік маємо наголосити, що терміни використання препарату в кожному індивідуальному випадку були різними, відмінними від стандартного курсу, рекомендованого офіційною інструкцією. Це, на нашу думку, може справляти певний вплив на оцінку ефективності лікування. Причина — короткий термін перебування в стаціонарі і складнощі продовження курсу за його межами.

У цій публікації ми не торкались даних про переносимість та безпеку використання препарату, а також аналізу вражень лікарів та

їх оцінки (суб'єктивної) впливу застосування Ксаврону в комплексі лікування. Це буде темою окремої публікації при завершенні збору всіх даних. Попри все, ми оцінюємо отримані тенденції в проміжному аналізі як вельми позитивні.

Список використаної літератури

1. Ren Y., Wei B., Song X., An N. et al. Edaravone's free radical scavenging mechanisms of neuroprotection against cerebral ischemia: review of the literature // *International Journal of Neuroscience*. — 2015. — 12 (8). — P. 555-565.
2. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H. et al. Effect of Edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: Subanalysis of RESCUE-Japan Registry // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. — 2015. — 55. — P. 241-247.
3. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок – контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики // *Здоров'я України. (Спецвипуск «Інсульт»)*. — 2020. — 1 (52). — С. 15-16.

Список лікарів, які брали участь у дослідженні СТІКс

Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С., Гутор Т.Г., Тренет Г.С., Валько Р.А., Онопрієнко О.П., Воронова Т.О., Нікулін В.С., Хубетова І.В., Липковська І.Б., Лебединець В.В.,

Новицький О.М., Власюк Н.А., Скринчук Ю.Л., Шульга О.Д., Рясна О.П., Яковлева Н.В., Заболотна Н.В., Черняк І.Й., Височанська Т.Г., Ткачук О.О., Пищик І.Й., Височанський О.В., Коробчук Н.В., Карпенко Н.В., Костенко Т.В., Матіюк С.І., Маціпура Л.В., Нассібулін Р.Р., Фелоровіч Ю.З., Саламаха А.О., Мазуренко О.О., Шеховцов А.Г., Жеграй О.В., Яворська Т.Л., Гурська В.І., Коваленко А.В., Мілітовська Г.Г., Позняк В.А., Погорела О.В., Рибалко І.Ф., Надозірна Є.М., Швайківська С.І., Рожанська І.М., Савицька Н.О., Корнієнко Л.Г., Бурцева Є.В., Стефанчук С.С., Король Н.В., Онопрієнко О.П., Найдьонова Т.В., Троян Ж.М., Федорова О.Ф., Осадців Н.О., Воронова Т.О., Дірей Т.В., Корицька О.О., Кузяк О.С., Танасієнко Н.В., Зінчук С.М., Шевчук С.О., Субіцька К.Л., Погребняк О.О., Полянко М.А., Мишляєв Ю.М., Мойсюк Т.І., Тисанчин А.В., Густі О.І., Будіянська В.В., Олійник В.В., Семко Н.Д., Іванців Л.Б., Волинець Т.Р., Рудько І.А., Захарова Л.А., Грабко Ю.П., Сидоренко Д.В., Білошицька О.А., Кучерявенко О.М., Хлинїна І.О., Бордак Л.В., Вовк О.Л., Погорелова Л.О., Козлов Ф.І., Власійчук Ю.В., Євтушенко А.В., Каїрська А.Ю., Кирилова Л.М., Штанагей С.В., Аль-Мустафа А.А., Вакарчук Г.В.

Надійшла до редакції 25.01.2021