

## Межлекарственные взаимодействия при применении препарата Мексидол у пациентов с ишемическим инсультом: анализ данных рандомизированных клинических исследований

© Евгения Валерьевна Ших<sup>1</sup>, Николай Анатольевич Шамалов<sup>2</sup>, Станислав Николаевич Янишевский<sup>3</sup>, Иван Александрович Шукин<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Выявление межлекарственных взаимодействий препарата Мексидол при применении у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

**Материал и методы.** Проведен анализ данных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности препарата Мексидол (ЭПИКА и МИР) у пациентов с ИИ.

**Результаты.** В анализ включены данные 304 участников РКИ МИР и 150 участников РКИ ЭПИКА. В обоих исследованиях в качестве сопутствующей терапии наиболее часто применялись антигипертензивные препараты: в РКИ МИР — у 94,1% участников, в РКИ ЭПИКА — у 98,0% участников. Пациентам, получавшим Мексидол, чаще назначались эналаприл (24,0%), бисопролол (16,7%), амлодипин (11,8%), лизиноприл (8,4%), индапамид (7,9%). Практически все участники РКИ МИР и ЭПИКА помимо антигипертензивных препаратов получали антиагрегантные (90,1% и 94,0% соответственно), гиполипидемические препараты (78,0% и 78,7% соответственно) и растворы электролитов (77,3% и 75,3% соответственно), антикоагулянты были назначены 24,0% участников в РКИ МИР и 34,0% участников в РКИ ЭПИКА. Анализ моделей межлекарственных взаимодействий с учетом общего количества нежелательных явлений и системно-органный класс, к которому они относятся, не выявил статистически значимого изменения частоты нежелательных явлений у пациентов, получающих сопутствующую терапию наряду с препаратом Мексидол ( $p > 0,05$  во всех парах сравнения).

**Заключение.** Проведенный анализ не выявил межлекарственных взаимодействий при применении препарата Мексидол и всех видов сопутствующей терапии у пациентов с ИИ. Это исследование подтвердило высокую безопасность и хорошую переносимость при применении препарата Мексидол у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** инсульт, нарушение мозгового кровообращения, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, межлекарственное взаимодействие

### Информация об авторах:

Ших Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Шамалов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Янишевский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>

Шукин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Автор, ответственный за переписку: Ших Е.В. — e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

### Как цитировать:

Ших Е.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н., Шукин И.А. Межлекарственные взаимодействия при применении препарата Мексидол у пациентов с ишемическим инсультом: анализ данных рандомизированных клинических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):141–154. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031141>

## Drug-drug interactions with Mexidol in patients with ischemic stroke: Analysis of data from randomized clinical trials

© E.V. Shikh<sup>1</sup>, N.A. Shamalov<sup>2</sup>, S.N. Yanishevsky<sup>3</sup>, I.A. Shchukin<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Identification of drug-drug interaction of Mexidol when used in patients with ischemic stroke.

**Material and methods.** The data from randomized controlled clinical trials (RCTs) of the efficacy and safety of Mexidol, EPICA and MIR, in patients with ischemic stroke were analyzed.

**Results.** The analysis included data from 304 participants of RCT MIR and 150 participants of RCT EPICA. In both studies, antihypertensive drugs were most often used as concomitant therapy (94.1% of participants in the MIR RCT and 98.0% of EPIC RCT). In patients receiving Mexidol, antihypertensive drugs with INN were more often prescribed: enalapril (24.0%), bisoprolol (16.7%), amlodipine (11.8%), lisinopril (8.4%), indapamide (7.9%). In addition to antihypertensive drugs, almost all participants in RCTs MIR and EPIC received antiplatelet drugs (90.1% and 94.0% respectively), lipid-lowering drugs (78.0% and 78.7% respectively) and electrolyte solutions (77.3% and 75.3% respectively). Anticoagulants were prescribed in 24.0% of participants in the MIR RCT and in 34.0% of participants in the EPIC RCT. Analysis of drug interaction models, taking into account the total number of adverse events and the systemic organ class to which they belong, did not reveal a statistically significant change in the frequency of adverse events in patients receiving concomitant therapy along with Mexidol ( $p > 0.05$  in all comparison pairs).

**Conclusion.** The analysis did not reveal drug interactions when using Mexidol and all types of concomitant therapy in patients with ischemic stroke. This study confirmed the high safety and good tolerability when using Mexidol in patients receiving multiple medications at the same time.

**Keywords:** stroke, cerebrovascular accident, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, drug interaction.

### Information about the authors:

Shikh E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Shamalov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Yanishevsky S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>

Shchukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

**Corresponding author:** Shikh E.V. — e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

### To cite this article:

Shikh EV, Shamalov NA, Yanishevsky SN, Shchukin IA. Drug-drug interactions with Mexidol in patients with ischemic stroke:

Analysis of data from randomized clinical trials. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):141–154. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031141>

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают ведущие позиции как по распространенности, так и по степени тяжести последствий. На территории Российской Федерации (РФ), как и в мире, в течение многих лет лидером среди ОНМК остается ишемический инсульт (ИИ). Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о высокой заболеваемости инсультом: в 2019 г. в мире было зарегистрировано около 12,2 млн случаев инсульта [1]. В РФ в этот же период зафиксировано не менее 435,2 тыс. случаев заболевания инсультом [2]. Отмечается отрицательная тенденция заболеваемости инсультом: в 1990 по 2019 г. абсолютное число инсультов в мире выросло на 70,0% [1]. Такую динамику связывают с увеличением численности населения, старением мировой популяции и возрастанием воздействия метаболических факторов риска [3]. Тяжесть заболевания определяет высокий уровень неблагоприятных исходов у пациентов, включая смерть: 11,6% всех случаев смерти в мире связано с развитием инсульта, что делает его второй по значимости причиной летальных исходов [2]. На территории РФ смертность от инсульта достигает 68 случаев на 100 тыс. населения [4],

при этом около 30% пациентов, перенесших инсульт, умирают в течение первого года после развития заболевания [2].

Особенностью ИИ является высокая частота коморбидной патологии, которая одновременно выступает фактором его риска. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с ИИ являются ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, перенесенный инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые заболевания [5–8]. Основными факторами риска развития ИИ, роль которых подтверждена во множестве исследований, признаны повышенные уровни систолического артериального давления, глюкозы натощак, липопротеинов низкой плотности/общее содержание липопротеинов, особенно липопротеинов невысокой плотности, высокий индекс массы тела и курение [1, 9–12]. Таким образом, вследствие широкой распространенности, тяжелых последствий и частой коморбидности с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями инсульт создает значительное социально-экономическое бремя как в мировом масштабе, так и в РФ.

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» для всех пациентов регламентируют проведение коррекции артериального давления, поддержание водно-электролитного гомеостаза, уровня гликемии, профилактику тромбоза глубоких вен. Дифференцированная терапия предполагает проведение реперфузионных технологий, назначение антитромботической терапии. Клинические рекомендации определяют порядок и возможности использования терапии, направленной на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций [13].

Таким образом, лечение пациентов с ИИ включает целый спектр лекарственных препаратов разнонаправленного действия. При этом пациент должен продолжать терапию сопутствующих заболеваний, а в случае необходимости дополнительно проводится терапия развившихся осложнений. Многообразие направлений проводимого лечения увеличивает риск развития межлекарственных взаимодействий, что может привести к повышению токсичности или снижению лечебного эффекта одного или нескольких препаратов [14]. Клинические симптомы межлекарственного взаимодействия по данным систематизированных обзоров встречаются у 9,2–33% госпитализированных пациентов и у 67% пациентов, получающих интенсивную терапию [15–17]. Сочетание полиморбидности, полипрагмазии, возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов приводят к большей распространенности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста, доля которых среди всех пациентов с ОНМК велика [18]. Проявление межлекарственных взаимодействий увеличивают частоту отказа от лечения, снижая приверженность пациентов к терапии. Именно развитие нежелательных явлений является основной причиной для прерывания терапии по решению пациента [19]. Данные ряда исследований продемонстрировали, что более 17% пациентов переставали принимать препараты в связи с развитием побочных эффектов и нежелательных явлений [20].

Важнейшим направлением ведения пациентов с ИИ является использование нейроцитопротективной терапии, направленной на прерывание каскада патологических ишемических реакций [21, 22]. Нейроцитопротективные препараты включают обширный перечень антиоксидантов, препаратов, способствующих снижению уровня маркеров воспаления, улучшению трофических процессов нейроматрикса и предотвращению процессов патологического апоптоза. Эти препараты также стимулируют нейропластичность, активируют формирование полисинаптических связей и способствуют увеличению плотности рецепторов в тканях мозга [23]. К препаратам с доказанным нейроцитопротективным действием относится этилметилгидроксипиридина сукцинат (референтный препарат — Мексидол). Мультимодальное действие этилметилгидроксипиридина сукцината обеспечивает широкий спектр клинических эффектов препарата: нейропротективный, противоишемический, ноотропный и др. При комбинированном применении препарат усиливает специфические эффекты и снижает побочное действие психотропных, нейропротективных, противосудорожных, анальгетических, противовоспалительных, противовирусных средств, что позволяет уменьшить их дозы и усилить эффект терапии [24]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в перечень препаратов, рекомендуемых к применению в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ «Ишемический

инсульт и транзиторная ишемическая атака», «Геморрагический инсульт» и «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [13, 25, 26].

Эффективность препарата Мексидол в комбинации со стандартной терапией у пациентов с ишемическим инсультом доказана в мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) МИР и ЭПИКА, включавших пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [27, 28]. В исследовании МИР приняли участие 304 пациента, рандомизированные в две группы терапии. Все пациенты получали стандартную терапию. Основная группа дополнительно принимала препарат Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, по 1000 мг/сут 10 дней внутривенно капельно, затем Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней. В контрольной группе проводился курс плацебо по этой же схеме. Результаты исследования подтвердили большую эффективность терапии с использованием препарата Мексидол в сравнении с плацебо для снижения степени инвалидизации пациентов, выраженности неврологического дефицита, расширения двигательных возможностей и повышения уровня мобильности [27]. РКИ ЭПИКА включало 150 пациентов, рандомизированных в две терапевтические группы. Пациенты основной и контрольной группы получали стандартную терапию. Пациентам основной группы дополнительно назначался препарат Мексидол по 500 мг/сут внутривенно капельно в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по аналогичной схеме. В исследовании показано, что лечение препаратом Мексидол сопровождается статистически значимым уменьшением симптомов инсульта и выраженности функциональных нарушений [28].

Результаты, полученные в исследованиях, дают основания рекомендовать длительное последовательное применение двух лекарственных форм препарата Мексидол в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом.

В условиях реальной клинической практики пациенты с ОНМК помимо базисной терапии должны принимать еще ряд препаратов для коррекции факторов риска заболевания и лечения сопутствующей патологии. В этой ситуации существенно увеличивается риск развития межлекарственных взаимодействий. В доклинических исследованиях препарата Мексидол не выявлено влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на фибринолитическую активность препаратов Аклизе (алтеплаза), Метализе (тенектеплаза) и Фортелизин (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) [29]. Однако данные по межлекарственным взаимодействиям при применении препарата Мексидол в ходе клинических исследований ранее не анализировались.

Цель исследования — изучение межлекарственного взаимодействия препарата Мексидол при комплексной терапии пациентов с ИИ.

## Материал и методы

Проведен анализ первичных данных участников популяции согласно назначенному лечению, Intention-to-Treat (ИТТ), РКИ препарата Мексидол, включавших пациен-

тов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах (ЭПИКА, МИР). Авторы извлекли следующие данные по каждому участнику исследования: группа терапии (препарат Мексидол или плацебо), перечень сопутствующей терапии с кодированием по анатомо-терапевтической классификации (АТХ), количество нежелательных явлений (НЯ), развившихся у участников, с их кодированием по системно-органному классу, System Organ Class (SOC), согласно актуальной на момент проведения исследования версии международного словаря медицинской терминологии, разработанного для регуляторной деятельности, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

**Статистические методы.** Количественные показатели представлены в виде общего количества непропущенных наблюдений, использованных в анализе, а также медианы и первого, третьего квартилей. Качественные показатели представлены в виде абсолютных частот (количество наблюдений) и относительных частот (%). Для анализа различий групп по количественным переменным предварительно проводилась проверка на нормальность методом Шапиро—Уилка. В случае если распределение переменной в каждой группе отличалось незначимо от нормального, применялся *t*-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча для независимых или зависимых групп (*t*), иначе применялся непараметрический тест Уилкоксона—Манна—Уитни для независимых или зависимых групп (*w*). Для анализа различий групп по категориальным переменным применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона в случае, если все числа в сводной таблице были строго более пяти, иначе применялся точный тест Фишера (*f*). Для анализа межлекарственного взаимодействия в части общего количества НЯ у участника использовалась Пуассоновская регрессия с факторами группы, факта применения АТХ и их интеракции. Для анализа риска возникновения конкретного SOC использовалась логистическая регрессия с анало-

гичным набором факторов. Статистическая значимость межлекарственного взаимодействия оценивалась с помощью коэффициента при факторе интеракции. Анализ межлекарственного взаимодействия проводился по данным каждого исследования. Для расчетов использовался язык программирования R v. 4.5.2.

## Результаты

В анализ вошли данные 304 участников РКИ МИР (группа препарата Мексидол — 152 пациента, группа плацебо — 152 пациента) и 150 участников РКИ ЭПИКА (группа препарата Мексидол — 75 пациентов, группа плацебо — 75 пациентов). Наиболее часто назначаемыми препаратами по данным двух исследований были антигипертензивные препараты: в РКИ МИР — 94,1%, в РКИ ЭПИКА — 98,0%. Кумулятивные данные исследований показали, что среди всех антигипертензивных средств, принимаемых совместно с препаратом Мексидол, наиболее часто использовались препараты по группировочному наименованию эналаприл (24,0%), бисопролол (16,7%), амлодипин (11,8%), лизинаприл (8,4%), индапамид (7,9%), что составило 68,8% всех назначений. Далее приведены данные по частоте совместного назначения препаратов, результаты анализа межлекарственного взаимодействия препаратов сопутствующей терапии по каждому исследованию.

### РКИ МИР

В исследовании МИР группы препарата Мексидол и плацебо были сопоставимы по всем лекарственным средствам сопутствующей терапии ( $p > 0,05$  во всех парах сравнения). Подробные данные по частоте назначения

Таблица 1. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ МИР, *n* (%)

Table 1. Frequency of prescribing concomitant medications according to RCT MIR, *n* (%)

| Сопутствующая терапия                   | Мексидол<br>( <i>n</i> =152) | Плацебо<br>( <i>n</i> =152) | Все участники<br>( <i>n</i> =304) | <i>p</i>  | <i>p</i> ( <i>fd</i> r) |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------------|
| Антигипертензивные средства             | 145 (95,39)                  | 141 (92,76)                 | 286 (94,08)                       | 0,311 (f) | 1,000                   |
| Растворы для парентерального питания    | 2 (1,32)                     | 1 (0,66)                    | 3 (0,99)                          | 0,791 (f) | 1,000                   |
| Антиаритмические средства               | 0 (0)                        | 3 (1,97)                    | 3 (0,99)                          | 0,338 (f) | 1,000                   |
| Антидепрессанты                         | 2 (1,32)                     | 3 (1,97)                    | 5 (1,64)                          | 1,000 (f) | 1,000                   |
| Антибактериальные средства              | 8 (5,26)                     | 7 (4,61)                    | 15 (4,93)                         | 0,889 (f) | 1,000                   |
| Антикоагулянтные средства               | 31 (20,39)                   | 42 (27,63)                  | 73 (24,01)                        | 0,330 (f) | 1,000                   |
| Витамины                                | 9 (5,92)                     | 8 (5,26)                    | 17 (5,59)                         | 0,895 (f) | 1,000                   |
| Гиполипидемические средства             | 115 (75,66)                  | 122 (80,26)                 | 237 (77,96)                       | 0,663 (f) | 1,000                   |
| Антиагрегантные средства                | 135 (88,82)                  | 139 (91,45)                 | 274 (90,13)                       | 0,739 (f) | 1,000                   |
| Миорелаксанты центрального действия     | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 (f) | 1,000                   |
| Стоматологические препараты             | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000                   |
| Препараты для устранения головокружения | 2 (1,32)                     | 2 (1,32)                    | 4 (1,32)                          | 1,000 (f) | 1,000                   |
| Слабительные средства                   | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 (f) | 1,000                   |
| Анксиолитические средства               | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000                   |
| Гипогликемические средства              | 27 (17,76)                   | 26 (17,11)                  | 53 (17,43)                        | 0,935 (f) | 1,000                   |
| Желудочно-кишечные средства             | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000                   |

Окончание таблицы см. на след. странице

**Таблица 1. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ МИР, n (%). (Окончание)**  
**Table 1. Frequency of prescribing concomitant medications according to RCT MIR, n (%). (Ending)**

| Сопутствующая терапия                                                                         | Мексидол<br>(n=152) | Плацебо<br>(n=152) | Все участники<br>(n=304) | p         | p(fdr) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|-----------|--------|
| Антипсихотические средства                                                                    | 0 (0)               | 3 (1,97)           | 3 (0,99)                 | 0,338 (f) | 1,000  |
| Диуретические средства                                                                        | 20 (13,16)          | 25 (16,45)         | 45 (14,8)                | 0,734 (f) | 1,000  |
| Ноотропные средства                                                                           | 37 (24,34)          | 38 (25)            | 75 (24,67)               | 1,000 (f) | 1,000  |
| Кардиотонические средства                                                                     | 5 (3,29)            | 1 (0,66)           | 6 (1,97)                 | 0,256 (f) | 1,000  |
| НПВС                                                                                          | 6 (3,95)            | 5 (3,29)           | 11 (3,62)                | 0,873 (f) | 1,000  |
| Антианемические средства                                                                      | 1 (0,66)            | 2 (1,32)           | 3 (0,99)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Снотворные средства                                                                           | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Средства для лечения деменции                                                                 | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Растворы электролитов                                                                         | 117 (76,97)         | 118 (77,63)        | 235 (77,3)               | 1,000 (f) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс                                              | 46 (30,26)          | 39 (25,66)         | 85 (27,96)               | 0,653 (f) | 1,000  |
| Противосудорожные средства                                                                    | 1 (0,66)            | 1 (0,66)           | 2 (0,66)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Деконгестанты                                                                                 | 0 (0)               | 2 (1,32)           | 2 (0,66)                 | 0,558 (f) | 1,000  |
| Тиреоидные средства                                                                           | 0 (0)               | 3 (1,97)           | 3 (0,99)                 | 0,338 (f) | 1,000  |
| Противодиарейные средства                                                                     | 1 (0,66)            | 1 (0,66)           | 2 (0,66)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Спазмолитические средства                                                                     | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Противорвотные средства                                                                       | 4 (2,63)            | 1 (0,66)           | 5 (1,64)                 | 0,357 (f) | 1,000  |
| Препараты для лечения заболеваний горла                                                       | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                                                                  | 40 (26,32)          | 45 (29,61)         | 85 (27,96)               | 0,785 (f) | 1,000  |
| Ангиопротекторные средства                                                                    | 0 (0)               | 3 (1,97)           | 3 (0,99)                 | 0,338 (f) | 1,000  |
| Пищеварительные ферментные средства                                                           | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Анальгетические ненаркотические средства                                                      | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| M-холиноблокаторы                                                                             | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Глюкокортикоиды                                                                               | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Средства для неингаляционного наркоза                                                         | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Бронходилатирующие средства                                                                   | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Средства для симптоматического лечения<br>доброкачественной гиперплазии предстательной железы | 0 (0)               | 4 (2,63)           | 4 (1,32)                 | 0,187 (f) | 1,000  |
| Антиоксидантные средства                                                                      | 1 (0,66)            | 0 (0)              | 1 (0,33)                 | 0,725 (f) | 1,000  |
| Противовирусные средства                                                                      | 3 (1,97)            | 2 (1,32)           | 5 (1,64)                 | 0,825 (f) | 1,000  |
| Гепатопротекторные средства                                                                   | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |
| Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов                                             | 1 (0,66)            | 4 (2,63)           | 5 (1,64)                 | 0,444 (f) | 1,000  |
| Противогрибковые средства                                                                     | 2 (1,32)            | 0 (0)              | 2 (0,66)                 | 0,418 (f) | 1,000  |
| Антигистаминные средства                                                                      | 0 (0)               | 1 (0,66)           | 1 (0,33)                 | 1,000 (f) | 1,000  |

*Примечание.* Здесь и в табл. 2—8: fdr — доля ложных отклонений; f — точный тест Фишера; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.  
*Note.* Here and in Table 2—8: fdr — False discovery rate; f — Fisher's exact test; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

сопутствующей терапии представлены в табл. 1. Практически все участники исследования получали антигипертензивные препараты (94,1%), антиагрегантные препараты (90,1%), гиполипидемические средства (78,0%), растворы электролитов (77,3%), антикоагулянты были назначены 24,0% участников.

При анализе частоты развития НЯ на одного пациента не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии исследования:  $0,28 \pm 0,54$  (95% ДИ 0,19—0,36) НЯ в группе препарата Мексидол и  $0,28 \pm 0,58$  (95% ДИ 0,19—0,38) НЯ в группе плацебо ( $p=0,986$ ). Данные, достаточные для анализа межлекарственных взаимодействий,

были получены для 14 групп препаратов. Частота их назначений в группах препарата Мексидол и плацебо была сопоставимой (табл. 2).

Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов по всем включенным препаратам сопутствующей терапии, кроме гипогликемических средств. При применении гипогликемических средств величина коэффициента  $3,51$  (1,24; 10,98;  $p=0,022$ ) свидетельствует о повышенном риске межлекарственного взаимодействия в группе препарата Мексидол. После введения поправки на множественное сравнение коэффици-

**Таблица 2. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии, включенных в анализ межлекарственного взаимодействия по данным РКИ МИР, n (%)****Table 2. The frequency of prescribing concomitant medications included in the drug interaction analysis according to the RCT MIR, n (%)**

| Сопутствующая терапия                            | Мексидол<br>(n=152) | Плацебо<br>(n=152) | p         | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------|--------|
| Растворы электролитов                            | 117 (76,97)         | 118 (77,63)        | 1,000 (f) | 1,000  |
| Гиполипидемические средства                      | 115 (75,66)         | 122 (80,26)        | 0,663 (f) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 46 (30,26)          | 39 (25,66)         | 0,653 (f) | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 40 (26,32)          | 45 (29,61)         | 0,785 (f) | 1,000  |
| Ноотропные средства                              | 37 (24,34)          | 38 (25)            | 1,000 (f) | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                        | 31 (20,39)          | 42 (27,63)         | 0,330 (f) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                       | 27 (17,76)          | 26 (17,11)         | 0,935 (f) | 1,000  |
| Диуретические средства                           | 20 (13,16)          | 25 (16,45)         | 0,734 (f) | 1,000  |
| Витамины                                         | 9 (5,92)            | 8 (5,26)           | 0,895 (f) | 1,000  |
| Антибактериальные средства                       | 8 (5,26)            | 7 (4,61)           | 0,889 (f) | 1,000  |
| НПВС                                             | 6 (3,95)            | 5 (3,29)           | 0,873 (f) | 1,000  |
| Противовирусные средства                         | 3 (1,97)            | 2 (1,32)           | 0,825 (f) | 1,000  |
| Антидепрессанты                                  | 2 (1,32)            | 3 (1,97)           | 1,000 (f) | 1,000  |
| Противодиарейные средства                        | 1 (0,66)            | 1 (0,66)           | 1,000 (f) | 1,000  |

**Таблица 3. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ по данным РКИ МИР****Table 3. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of adverse events (AEs) according to the RCT MIR**

| Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | p      | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------|--------|
| Диуретические средства                           | 3,78 (0,76; 27,54) | 0,126  | 0,705  |
| Гипогликемические средства                       | 3,51 (1,24; 10,98) | 0,022* | 0,308  |
| Витамины                                         | 2,98 (0,36; 61,75) | 0,353  | 0,959  |
| Антидепрессанты                                  | 1,62 (0,06; 41,79) | 0,738  | 0,987  |
| Противодиарейные средства                        | 1,07 (0,04; 27,67) | 0,962  | 0,987  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 1,06 (0,43; 2,61)  | 0,896  | 0,987  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,99 (0,42; 2,37)  | 0,987  | 0,987  |
| Ноотропные средства                              | 0,93 (0,27; 3,08)  | 0,908  | 0,987  |
| Растворы электролитов                            | 0,91 (0,34; 2,44)  | 0,857  | 0,987  |
| Антикоагулянтные средства                        | 0,76 (0,24; 2,24)  | 0,628  | 0,987  |
| Антибактериальные средства                       | 0,76 (0,2; 2,74)   | 0,673  | 0,987  |
| НПВС                                             | 0,51 (0,14; 1,69)  | 0,281  | 0,959  |
| Противовирусные средства                         | 0,46 (0,06; 2,93)  | 0,411  | 0,959  |
| Гиполипидемические средства                      | 0,4 (0,1; 1,32)    | 0,151  | 0,705  |

Примечание. \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note. \* — differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

ент становится статистически незначимым ( $p(\text{fdr})=0,308$ ) (табл. 3, рис. 1).

Анализ межлекарственных взаимодействий с учетом СОС НЯ, зарегистрированных в группах сопутствующей терапии, не выявил статистически значимых результатов (рис. 2, табл. 4).

### РКИ ЭПИКА

В исследовании ЭПИКА, как и в РКИ МИР, подавляющее большинство участников исследования получали антигипертензивные препараты (98,0%) и антиагрегантные

препараты (94,0%), гиполипидемические средства (78,7% участников), растворы электролитов (75,3%), антикоагулянты — 34,0%. В группе препарата Мексидол более часто по сравнению с группой плацебо назначались анальгетические ненаркотические средства (8% в группе препарата Мексидол и ни одного в группе плацебо,  $p=0,028$ ), однако с учетом поправки на множественное сравнение данное различие не является статистически значимым ( $p(\text{fdr})=1,000$ ). По всем прочим медикаментам сопутствующей терапии группы препарата Мексидол и плацебо были сопоставимы ( $p > 0,05$  во всех парах сравнения). Подробные данные по частоте назначения сопутствующей терапии представлены в дополнительной табл. 5. При анализе частоты раз-

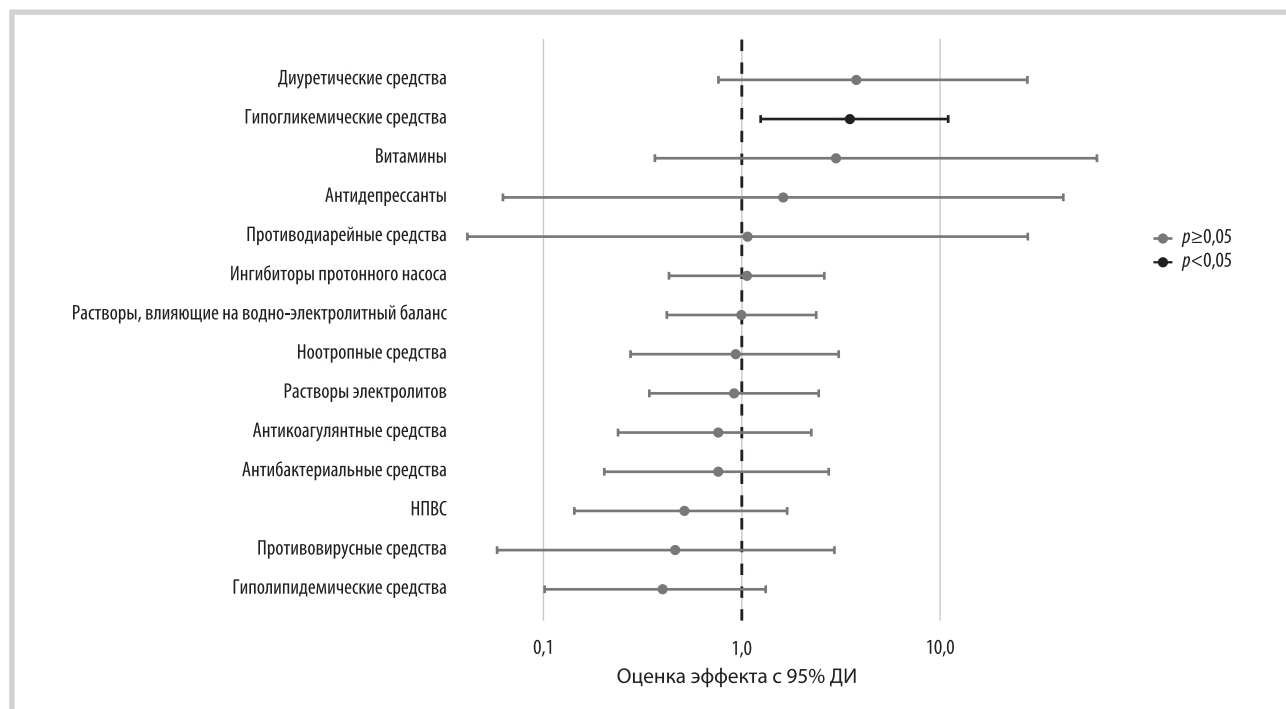


Рис. 1. Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ по данным РКИ МИР.

Fig. 1. Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AEs according to the RCT MIR.

вития НЯ на одного пациента не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии исследования —  $0,28 \pm 0,67$  (95% ДИ  $0,13-0,43$ ) НЯ в группе препарата Мексидол и  $0,25 \pm 0,5$  (95% ДИ  $0,14-0,37$ ) НЯ в группе плацебо ( $p=0,582$ ).

Данные, достаточные для анализа межлекарственных взаимодействий, были получены для 13 групп препаратов. Частота их назначений не различалась между группами терапии исследования (табл. 6).

Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов по всем указанным препаратам сопутствующей терапии (табл. 7, рис. 3).

Данные, достаточные для анализа межлекарственного взаимодействия с учетом СОС НЯ, были получены при назначении фибринолитических средств, ингибиторов протонного насоса и гиполипидемических средств. Во всех группах терапии имелись данные для единственного СОС «Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани». Статистически значимых изменений при приеме сопутствующей терапии в сочетании с препаратом Мексидол не выявлено (рис. 4, табл. 8).

## Обсуждение

Данный анализ проведен с целью выявления межлекарственного взаимодействия препарата Мексидол при применении у пациентов с ишемическим инсультом. Для этого использованы данные РКИ эффективности препарата Мексидол МИР и ЭПИКА, включавших пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

В РКИ МИР на 304 пациента пришлось 1569 назначений препаратов сопутствующей терапии (5,2 препарата на одного пациента), в РКИ ЭПИКА на 150 пациентов — 918 назначений (6,12 препарата на одного пациента). Данные РКИ МИР и ЭПИКА согласуются с ранее опубликованными характеристиками пациентов с инсультом. Метаанализ шести исследований показал, что на одного пациента с инсультом приходится от 4 до 9 препаратов ( $5,47 \pm 1,77$  препарата на пациента) [30]. В исследованиях МИР и ЭПИКА наиболее часто назначаемыми были антигипертензивные препараты. Среди них лидировали эналаприл (24,0% назначений), бисопролол (16,7% назначений), амлодипин (11,8% назначений), лизиноприл (8,4% назначений), индапамид (7,9% назначений).

Установленными факторами риска развития реакций межлекарственных взаимодействий являются возраст 60 лет и старше, прием 5 и более препаратов одновременно, пребывание в стационаре, наличие сопутствующих заболеваний (особенно сахарного диабета и гипертонической болезни) [31–33]. Средний возраст участников РКИ МИР составлял  $62,45 \pm 7,88$  года в группе препарата Мексидол и  $62,61 \pm 7,49$  года в группе плацебо, РКИ ЭПИКА —  $63,9 \pm 10,3$  года и  $61,5 \pm 8,7$  года соответственно. Участники на первом этапе исследования находились в условиях стационара. Подробная информация по сопутствующим заболеваниям участников в публикациях по РКИ МИР и ЭПИКА отсутствовала [27, 28]. С учетом высокой коморбидности пациентов с цереброваскулярными заболеваниями можно предположить, что у большего числа участников исследований присутствовала сопутствующая патология. Таким образом, участники РКИ, включенных в анализ, имели два и более фактора риска межлекарственного взаимодействия.

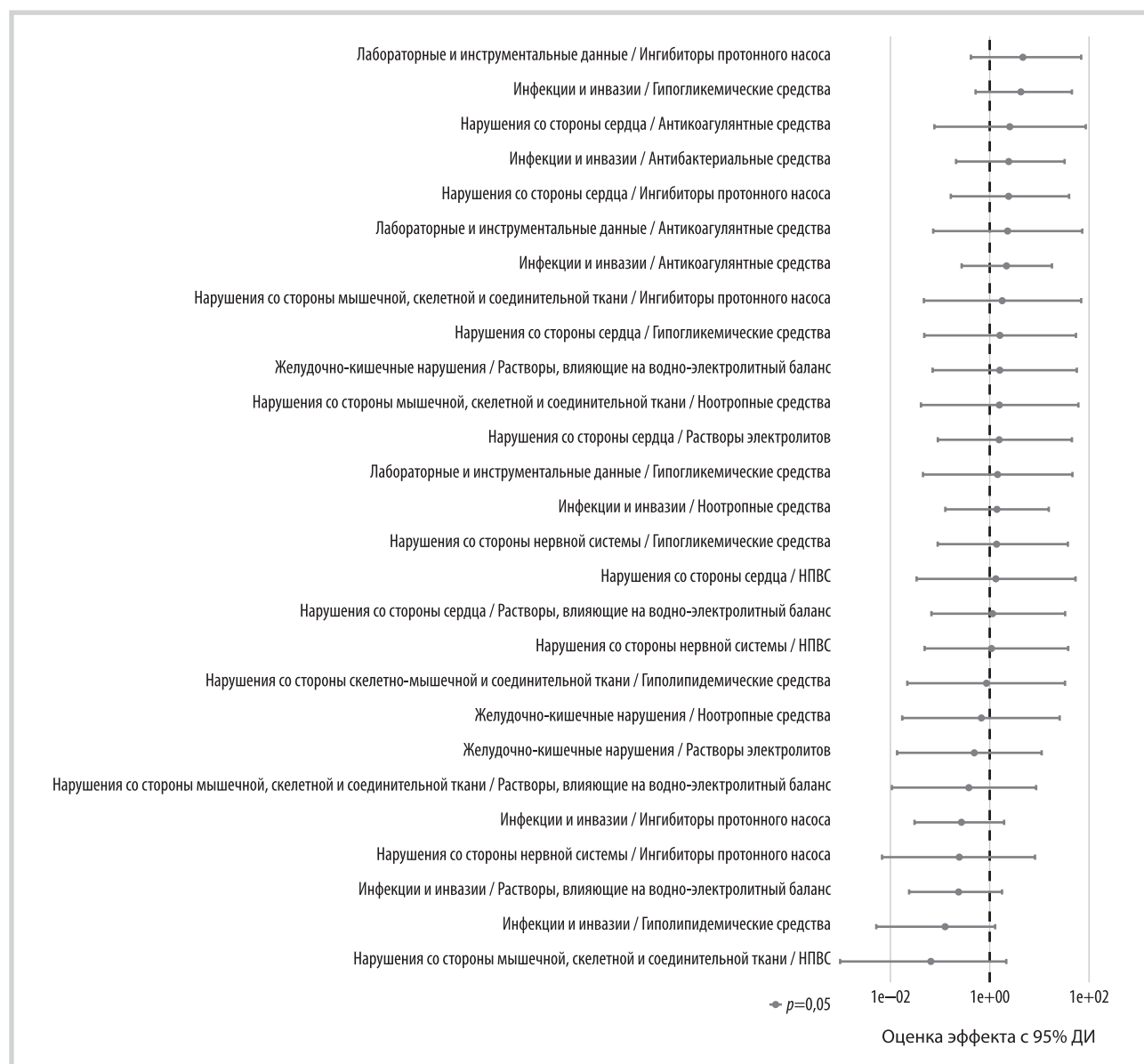


Рис. 2. Forest plot моделей межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР.  
Fig. 2. Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC of AEs according to the RCT MIR.

Таблица 4. Модели межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР  
Table 4. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs according to the RCT MIR

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия       | Коэффициент        | p     | p(fdr) |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|--------|
| Инфекции и инвазии                                            | Антибактериальные средства  | 2,42 (0,21; 32,27) | 0,481 | 0,959  |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Антикоагулянтные средства   | 2,55 (0,08; 86,11) | 0,563 | 0,959  |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Антикоагулянтные средства   | 2,29 (0,07; 73,1)  | 0,599 | 0,959  |
| Инфекции и инвазии                                            | Антикоагулянтные средства   | 2,18 (0,27; 17,94) | 0,454 | 0,959  |
| Инфекции и инвазии                                            | Гипогликемические средства  | 4,25 (0,52; 45,25) | 0,192 | 0,959  |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Гипогликемические средства  | 1,6 (0,05; 54,67)  | 0,771 | 0,959  |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Гипогликемические средства  | 1,44 (0,05; 46,36) | 0,817 | 0,959  |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | Гипогликемические средства  | 1,38 (0,09; 37,5)  | 0,822 | 0,959  |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Гиполипидемические средства | 0,86 (0,02; 32,85) | 0,932 | 0,959  |

Окончание таблицы см. на след. странице

**Таблица 4. Модели межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР. (Окончание)**  
**Table 4. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs according to the RCT MIR. (Ending)**

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | <i>p</i> | <i>p</i> (fdr) |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|----------|----------------|
| Инфекции и инвазии                                            | Гиполипидемические средства                      | 0,13 (0,01; 1,29)  | 0,113    | 0,959          |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Ингибиторы протонного насоса                     | 4,67 (0,42; 69,63) | 0,224    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Ингибиторы протонного насоса                     | 2,4 (0,16; 39,75)  | 0,516    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ингибиторы протонного насоса                     | 1,78 (0,05; 69,65) | 0,736    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Ингибиторы протонного насоса                     | 0,27 (0,03; 1,95)  | 0,207    | 0,959          |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | Ингибиторы протонного насоса                     | 0,24 (0,01; 8,17)  | 0,388    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ноотропные средства                              | 1,56 (0,04; 61,17) | 0,795    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Ноотропные средства                              | 1,4 (0,13; 15,48)  | 0,774    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Ноотропные средства                              | 0,68 (0,02; 25,65) | 0,820    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | НПВС                                             | 1,33 (0,03; 53,54) | 0,868    | 0,959          |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | НПВС                                             | 1,09 (0,05; 38,16) | 0,959    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | НПВС                                             | 0,07 (0; 2,16)     | 0,147    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Растворы электролитов                            | 1,55 (0,09; 45,27) | 0,765    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Растворы электролитов                            | 0,49 (0,01; 11,14) | 0,655    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 1,6 (0,07; 56,92)  | 0,770    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 1,14 (0,07; 33,09) | 0,928    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,38 (0,01; 8,61)  | 0,547    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,24 (0,02; 1,77)  | 0,175    | 0,959          |

*Примечание.* Отображены только те модели, для построения которых в выборке было достаточно данных.  
*Note.* Only those models are displayed for which there was enough data in the sample.

**Таблица 5. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ ЭПИКА, *n* (%)**  
**Table 5. Frequency of prescribing concomitant medications according to the RCT EPICA, *n* (%)**

| Сопутствующая терапия                   | Мексидол<br>( <i>n</i> =75) | Плацебо<br>( <i>n</i> =75) | Все участники<br>( <i>n</i> =150) | <i>p</i>           | <i>p</i> (fdr) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------|
| Гепатопротекторные средства             | 1 (1,33)                    | 1 (1,33)                   | 2 (1,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Офтальмологические средства             | 0 (0)                       | 1 (1,33)                   | 1 (0,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антигипертензивные средства             | 74 (98,67)                  | 73 (97,33)                 | 147 (98)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противоподагрические средства           | 0 (0)                       | 2 (2,67)                   | 2 (1,33)                          | 0,497 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Фибринолитические средства              | 12 (16)                     | 12 (16)                    | 24 (16)                           | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Отхаркивающие муколитические средства   | 1 (1,33)                    | 0 (0)                      | 1 (0,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антиаритмические средства               | 0 (0)                       | 2 (2,67)                   | 2 (1,33)                          | 0,497 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антидепрессанты                         | 5 (6,67)                    | 3 (4)                      | 8 (5,33)                          | 0,719 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антибактериальные средства              | 5 (6,67)                    | 6 (8)                      | 11 (7,33)                         | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Витамины                                | 9 (12)                      | 3 (4)                      | 12 (8)                            | 0,130 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Гиполипидемические средства             | 59 (78,67)                  | 59 (78,67)                 | 118 (78,67)                       | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Диуретические средства                  | 20 (26,67)                  | 14 (18,67)                 | 34 (22,67)                        | 0,327 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Антиагрегантные средства                | 72 (96)                     | 69 (92)                    | 141 (94)                          | 0,494 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Миорелаксанты центрального действия     | 0 (0)                       | 3 (4)                      | 3 (2)                             | 0,245 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Препараты для устранения головокружения | 3 (4)                       | 3 (4)                      | 6 (4)                             | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Анксиолитические средства               | 2 (2,67)                    | 2 (2,67)                   | 4 (2,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 5. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ ЭПИКА, n (%). (Окончание)

Table 5. Frequency of prescribing concomitant medications according to the RCT EPICA, n (%). (Ending)

| Сопутствующая терапия                             | Мексидол<br>(n=75) | Плацебо<br>(n=75) | Все участники<br>(n=150) | p                  | p(fdr) |
|---------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------|
| Растительные седативные средства                  | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                         | 22 (29,33)         | 29 (38,67)        | 51 (34)                  | 0,301 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                        | 15 (20)            | 11 (14,67)        | 26 (17,33)               | 0,516 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ноотропные средства                               | 6 (8)              | 3 (4)             | 9 (6)                    | 0,494 (f)          | 1,000  |
| Глюкокортикоиды                                   | 3 (4)              | 1 (1,33)          | 4 (2,67)                 | 0,620 (f)          | 1,000  |
| Регенерации тканей стимулятор                     | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Кардиотонические средства                         | 1 (1,33)           | 2 (2,67)          | 3 (2)                    | 1,000 (f)          | 1,000  |
| НПВС                                              | 8 (10,67)          | 6 (8)             | 14 (9,33)                | 0,778 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антианемические средства                          | 5 (6,67)           | 1 (1,33)          | 6 (4)                    | 0,209 (f)          | 1,000  |
| Растительные урологические средства               | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Органические нитраты                              | 2 (2,67)           | 1 (1,33)          | 3 (2)                    | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Растворы электролитов                             | 57 (76)            | 56 (74,67)        | 113 (75,33)              | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс  | 36 (48)            | 38 (50,67)        | 74 (49,33)               | 0,868 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Слабительные средства                             | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Тиреоидные средства                               | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Местноанестезирующие средства                     | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Средства для лечения деменции                     | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Анальгетические ненаркотические средства          | 6 (8)              | 0 (0)             | 6 (4)                    | 0,028 (f)          | 1,000  |
| Спазмоанальгетики                                 | 3 (4)              | 2 (2,67)          | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антихолинэстеразные средства                      | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                      | 21 (28)            | 17 (22,67)        | 38 (25,33)               | 0,571 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ангиопротекторные средства                        | 8 (10,67)          | 9 (12)            | 17 (11,33)               | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антипсихотические средства                        | 2 (2,67)           | 3 (4)             | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антиоксидантные средства                          | 2 (2,67)           | 3 (4)             | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антигипоксантные средства                         | 0 (0)              | 1 (1,33)          | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов | 4 (5,33)           | 4 (5,33)          | 8 (5,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антигистаминные средства                          | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Гемостатические средства                          | 0 (0)              | 1 (1,33)          | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |

Таблица 6. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии, включенных в анализ межлекарственных взаимодействий РКИ ЭПИКА, n (%)

Table 6. Frequency of prescribing concomitant medications included in the drug interaction analysis RCT EPIC, n (%)

| Сопутствующая терапия                            | Мексидол<br>(n=75) | Плацебо<br>(n=75) | p                  | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Гиполипидемические средства                      | 59 (78,67)         | 59 (78,67)        | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы электролитов                            | 57 (76)            | 56 (74,67)        | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 36 (48)            | 38 (50,67)        | 0,868 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                        | 22 (29,33)         | 29 (38,67)        | 0,301 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 21 (28)            | 17 (22,67)        | 0,571 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Диуретические средства                           | 20 (26,67)         | 14 (18,67)        | 0,327 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                       | 15 (20)            | 11 (14,67)        | 0,516 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Фибринолитические средства                       | 12 (16)            | 12 (16)           | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ангиопротекторные средства                       | 8 (10,67)          | 9 (12)            | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| НПВС                                             | 8 (10,67)          | 6 (8)             | 0,778 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антидепрессанты                                  | 5 (6,67)           | 3 (4)             | 0,719 (f)          | 1,000  |
| Антибактериальные средства                       | 5 (6,67)           | 6 (8)             | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Препараты для устранения головокружения          | 3 (4)              | 3 (4)             | 1,000 (f)          | 1,000  |

Таблица 7. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ в РКИ ЭПИКА. (Окончание)

Table 7. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AE RCT EPIC. (Ending)

| Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | p     | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|-------|--------|
| Антибактериальные средства                       | 2,43 (0,42; 19,29) | 0,339 | 0,920  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 1,42 (0,41; 5,22)  | 0,586 | 0,920  |
| Диуретические средства                           | 1,35 (0,3; 7,31)   | 0,708 | 0,920  |
| Антикоагулянтные средства                        | 1,04 (0,29; 3,66)  | 0,953 | 0,993  |
| Ангиопротекторные средства                       | 1,03 (0,04; 27,28) | 0,985 | 0,993  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,99 (0,24; 4,03)  | 0,993 | 0,993  |
| Фибринолитические средства                       | 0,66 (0,14; 2,95)  | 0,584 | 0,920  |
| Растворы электролитов                            | 0,66 (0,08; 4,44)  | 0,666 | 0,920  |
| Антидепрессанты                                  | 0,52 (0,06; 4,74)  | 0,537 | 0,920  |
| Гиполипидемические средства                      | 0,48 (0,12; 1,77)  | 0,277 | 0,920  |
| Препараты для устранения головокружения          | 0,42 (0,02; 4,81)  | 0,500 | 0,920  |
| НПВС                                             | 0,4 (0,1; 1,48)    | 0,172 | 0,920  |
| Гипогликемические средства                       | 0,32 (0,06; 1,54)  | 0,162 | 0,920  |

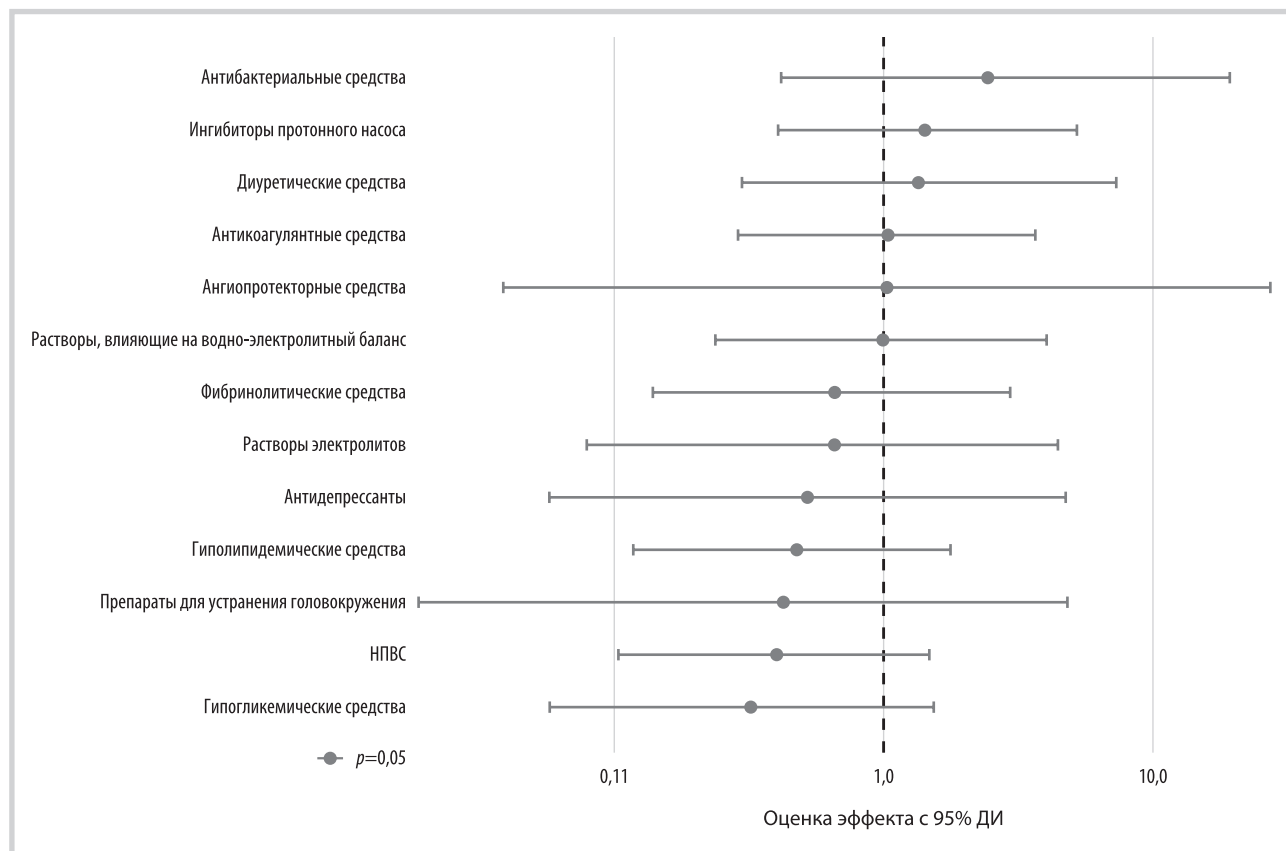


Рис. 3. Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ в РКИ ЭПИКА.  
Fig. 3. Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AEs RCT EPIC.

В проанализированных исследованиях препарата Мексидол группы терапии были сопоставимы по частоте назначений лекарств сопутствующей терапии разных групп. При наличии достаточного объема данных по конкретной группе препаратов был проведен анализ межлекарственного взаимодействия с препаратом Мекси-

дол в отношении параметров безопасности. В РКИ МИР практически все участники исследования получали антигипертензивные, антиагрегантные и гиполипидемические препараты и растворы электролитов. Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически

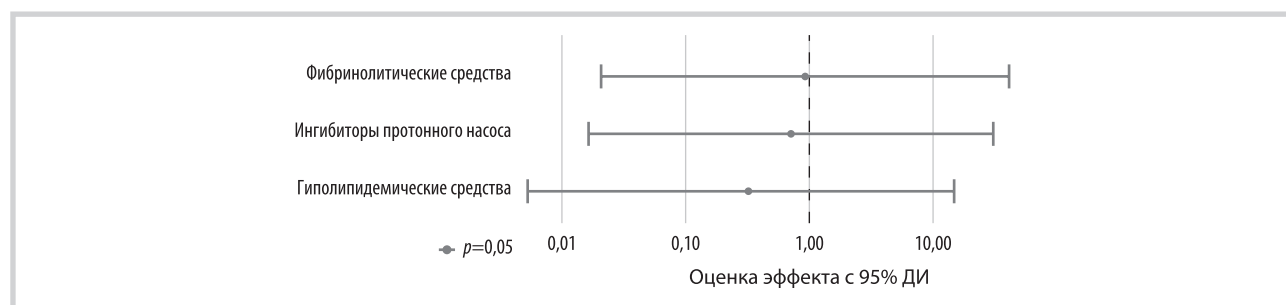


Рис. 4. Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ в РКИ ЭПИКА.

Fig. 4. Forest plot of drug interaction models for a drug Mexidol, taking into account the SOC AEs RCT EPICA.

Таблица 8. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ ЭПИКА

Table 8. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs, according to the RCT EPICA

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия        | Коэффициент        | <i>p</i> | <i>p</i> (fdr) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------|----------------|
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Гиполипидемические средства  | 0,32 (0,01; 14,8)  | 0,545    | 0,965          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ингибиторы протонного насоса | 0,71 (0,02; 30,66) | 0,847    | 0,965          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Фибринолитические средства   | 0,92 (0,02; 41,15) | 0,965    | 0,965          |

Примечание. Отображены только те модели, для построения которых в выборке было достаточно данных. fdr — доля ложных отклонений.  
Note. Only those models are displayed for which there was enough data in the sample. fdr — false discovery rate.

значимых результатов при назначении антидепрессантов, антибактериальных, антикоагулянтных, гиполипидемических средств, витаминов, диуретиков, ноотропов, НПВС, растворов электролитов, растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, противодиарейных и противовирусных средств, ингибиторов протонного насоса. Было выявлено, что прием гипогликемических препаратов увеличивает частоту НЯ в группе препарата Мексидол ( $p=0,022$ ), однако при введении поправки на множественное сравнение данное взаимодействие оказывается статистически незначимым ( $p=0,308$ ). Таким образом, с учетом общего количества проведенных статистических тестов обнаруженный результат является ложноположительной находкой [34, 35]. Анализ межлекарственных взаимодействий с учетом SOC НЯ, зарегистрированных у пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса, гипогликемические, антикоагулянтные, антибактериальные средства, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс, растворы электролитов, ноотропы и НПВС, не выявил статистически значимых результатов.

Так же как и в РКИ МИР, в РКИ ЭПИКА большинство участников получали антигипертензивные, антиагрегантные, гиполипидемические препараты и растворы электролитов. Анализ межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов при назначении ангиопротекторных, антибактериальных, антикоагулянтных, гиполипидемических и гипогликемических препаратов, антидепрессантов, диуретиков, НПВС, препаратов для устранения головокружения, растворов электролитов и растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, ингибиторов протонного насоса и фибринолитиков. Анализ межлекарственных взаимодействий с уче-

том SOC НЯ, зарегистрированных у пациентов, принимавших фибринолитики, ингибиторы протонного насоса и гиполипидемические препараты, также не выявил статистически значимых результатов. При приеме прочих препаратов сопутствующей терапии в анализируемых РКИ отсутствовали данные по НЯ в объеме, достаточном для проведения анализа.

Таким образом, во всех включенных в настоящий анализ исследованиях не было выявлено межлекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Мексидол с самой назначаемой группой лекарств — антигипертензивными препаратами. Также немаловажно отсутствие увеличения частоты развития НЯ при сочетании препарата Мексидол с фибринолитическими средствами. Эти данные особо актуальны с учетом того, что фибринолитические препараты в настоящее время признаны «золотым стандартом» лечения ИИ [36, 37].

## Заключение

Описанный анализ данных двух рандомизированных исследований препарата Мексидол не выявил значимых межлекарственных взаимодействий при применении всего спектра сопутствующей терапии у пациентов с ИИ. На основании результатов клинических исследований сигналов о межлекарственном взаимодействии не выявлено. Таким образом, можно заключить, что препарат Мексидол сочетается с препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Проведенный анализ подтвердил высокую безопасность и хорошую переносимость при применении препарата у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных препаратов.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Ших Е.В., Шамалов Н.А.; сбор и обработка материала — Янишевский С.Н., Шукин И.А.; статистический анализ данных — Ших Е.В., Янишевский С.Н., Шукин И.А.; написание текста — Ших Е.В.; научное редактирование — Шамалов Н.А.

**Authors contribution:** study design and concept — Shikh E.V., Shamalov N.A.; data collection and processing — Yani-

shevsky S.N., Shchukin I.A.; statistical analysis — Shikh E.V., Yanishevsky S.N., Shchukin I.A.; text writing — Shikh E.V.; scientific editing — Shamalov N.A.

*Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».*

*The article was prepared with the support of the pharmaceutical company «Vectorpharm».*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8-2):5-15. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
3. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(22):2167-2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
4. Самородская ИВ. Вариабельность и динамика региональных показателей смертности от острых нарушений мозгового кровообращения. *Врач.* 2023;34(10):12-17. Samorodskaya IV. Variability and changes in regional mortality rates from acute cerebrovascular accidents. *Vrach.* 2023;34(10):12-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-10-02>
5. Yuan K, Chen J, Xu P, et al. A Nomogram for Predicting Stroke Recurrence Among Young Adults. *Stroke.* 2020;51(6):1865-1867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029740>
6. Divišová P, Šaňák D, Král M, et al. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046>
7. M'barek L, Sakka S, Megdiche F, et al. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2596-2604. <https://doi.org/10.1111/jth.15448>
8. Tolpygina SN, Zagrebely AV, Chernysheva MI, et al. Comorbidity and long-term survival of patients suffered from acute cerebrovascular accident based on the REGION-M registry. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(11):64-68. <https://doi.org/10.17116/profmed20232611164>
9. Sun J, Qiao Y, Zhao M, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15-39 years in 204 countries/territories, 1990-2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med.* 2023;21(1):222-227. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02925-4>
10. Пенина Г.О., Пономарева Г.М. Анализ Регистра инсульта в Республике Коми за 15 лет. *Вестник Сыктывкарского Университета Серия 2. Биология. Геология. Химия. Экология.* 2023;3(27):39-42. Penina GO, Ponomareva GM. Analysis of the Stroke Register in the Komi Republic for fifteen years. *Vestnik Sykt'yvkar'skogo universiteta. Seriya 2. Biologiya. Geologiya. Khimiya. Ekologiya.* 2023;3(27):39-42. (In Russ.).
11. Wang L, Han Y, Cao C, et al. The non-linear link between non-high-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio and the risk of stroke in middle-aged and older adults in Chinese: a prospective cohort study from the China health and retirement longitudinal study. *Front Endocrinol.* 2024;14:1303336. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1303336>
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нарушения липидного обмена. 2023. Ссылка активна на 16.12.2025. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii. Narusheniya lipidnogo obmena. 2023. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1)
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. 2024. Ссылка активна на 16.12.2025. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii. Ishemicheskij insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka. 2024. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1)
14. Medication safety in polypharmacy: technical report. Accessed December 19, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>
15. Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2357-5>
16. Aksoy N, Ozturk N. A meta-analysis assessing the prevalence of drug-drug interactions among hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(12):1319-1330. <https://doi.org/10.1002/pds.5691>
17. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
18. Ибышева А.Т., Мулдаева Г.М., Арыстан Л.И. и др. Полиморбидность и полипрагмазия у пожилых лиц на уровне первичного звена. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;(5):12-16. Ibyshva AT, Muldaeva GM, Arystan LI, et al. The multimorbidity and polypharmacy in the older people in the primary care. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2021;5:18-24. (In Russ.).
19. Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2454-2464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.470>
20. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях. *Ремедиум.* 2013;(11):6-15. Vol'skaya EA. Patientskij komplajens. Obzor tendencij v issledovaniyax. *Remedium.* 2013;(11):6-15. (In Russ.).
21. Мартынов М.Ю., Журавлева М.В., Васюкова Н.С. и др. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):16-27. Martynov MU, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(1):16-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301116>
22. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология нейропсихиатрия психосоматика.* 2021;13(4):94-102. Kulesh AA. Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):94-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-94-102>
23. Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Глухарева А.П. Возможности нейротропной терапии при проведении реперфузионной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(12-2):75-88.

- Shchukin IA, Koltsov IA, Fidler MS, Glukhareva AP. Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12-2):75-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412275>
24. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А. и др. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5):22-33. Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, et al. The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):22-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122>
25. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2024. Ссылка активна на 16.12.2025. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavoookhraneniya Rossijskoj federatsii. Kognitivnye rasstrojstva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. 2024. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617\\_5?ysclid=mj8xim4mj932144279](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5?ysclid=mj8xim4mj932144279)
26. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Геморрагический инсульт. 2025. Ссылка активна на 16.12.2025. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavoookhraneniya Rossijskoj federatsii. Gemorragicheskij insul't. 2025. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/523\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/523_3)
27. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(8-2):40-53. Shamalov NA, Fedin AI, Rakhimbaeva GS. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxyridine succinate in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (MIR). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(8-2):40-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240>
28. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117325565>
29. Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В. и др. Исследование межлекарственного взаимодействия Мексидола и тромболитических лекарственных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(9):139-144. Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YV, et al. Study of drug-drug interactions between Mexidol and thrombolytic drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(9):139-144. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125091139>
30. Gonzaga TN, Mendonça da Cruz MG, Cardoso BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
31. Rasool MF, Rehman AU, Khan I, et al. Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PLoS One*. 2023;18(1):e0276277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276277>
32. Ayenew W, Asmamaw G, Issa A. Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00441-2>
33. Alemayehu TT, Geremew GW, Tegegne AA, et al. Drug-drug interaction among elderly patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):92. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00926-y>
34. Gewandter JS, Smith SM, McKeown A, et al. Reporting of primary analyses and multiplicity adjustment in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*. 2014;155(3):461-466. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.009>
35. Ludbrook J. On making multiple comparisons in clinical and experimental pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1991;18(6):379-392. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1991.tb01468.x>
36. *Протокол тромболитической терапии ишемического инсульта*. СПб; 2023. Ссылка активна на 16.12.2025. *Protokol tromboliticheskoy terapii ishemicheskogo insul'ta*. Saint Petersburg; 2023. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://nsnch.org/wp-content/uploads/2021/12/A5\\_27\\_01\\_23\\_all.pdf](https://nsnch.org/wp-content/uploads/2021/12/A5_27_01_23_all.pdf)
37. Сехвейл С.М., Гончарова З.А. Тромболитическая терапия ишемического инсульта, вызванного окклюзией проксимального сегмента средней мозговой артерии. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):41-48. Sehweil SM, Goncharova ZA. Thrombolytic therapy of cerebral infarction caused by an occlusion in the proximal segment of the middle cerebral artery. *Russian Neurological Journal*. 2024;29(3):41-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2024-29-3-41-48>

Поступила 16.02.2026

Received 16.02.2026

Принята к печати 04.03.2026

Accepted 04.03.2026