

Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Двумя стратегическими направлениями специфической терапии инсульта являются реперфузия, т.е. улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и нейропротекция – поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений. В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (нимодипин, магния сульфат, пирацетам, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, церебролизин, альбумин, цитиколин, эдаравон), а также гипотермии, применяемых в остром периоде инсульта, с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: инсульт, нейропротекция, доказательная медицина.

Актуальность проблемы

В Российской Федерации, как и в мире, инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Органы официальной статистики РФ рассматривают цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) как одну нозологическую форму, не выделяя отдельно инсульт. Учитывая тот факт, что в структуру ЦВЗ входят как острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) преходящего и стойкого характера, так и хронические формы ЦВЗ (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, различные варианты течения дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистая деменция), достоверные эпидемиологические данные по распространенности инсульта в РФ отсутствуют. По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения [15]. При этом показатель заболеваемости оценивается как 400–450 тыс. случаев инсульта, из них на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% [4], т.е. заболеваемость ИИ в России составляет 320–340 тыс. случаев в год [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения [5], инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Так, показатель смертности от инсульта составил 6,2 млн чел. за 2011 г. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ЦВЗ занимают второе место

в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [15]. Ежегодная смертность от инсульта в РФ оценивается как 374 на 100 тыс. населения [15]. При этом в так называемый острый период инсульта, составляющий в среднем 21 сут с момента его развития, летальность достигает 35%; в течение года погибает еще 15% из выживших пациентов [3, 7]. В экономически развитых странах смертность от инсульта оценивается в 11–12%, при этом смертность населения от ЦВЗ в РФ в 4 раза выше, чем в Канаде и США [1, 21, 58].

ОНМК являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире [45]. Так, инвалидизация от инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидизации, достигая, по данным разных авторов, 40% [2, 7, 16].

Система лечения ИИ складывается из неотложной госпитализации пациентов с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с ОНМК, проведения базисной и специфической терапии ИИ, определение и проведение мер вторичной профилактики инсульта, а также ранней активизации и реабилитации пациентов [45, 53].

Под проведением **базисной терапии** понимают мероприятия по уходу за пациентами, а также контроль и своевременную коррекцию нарушений жизненно-важных функций (коррекция нарушений оксигенации, поддержание адекватных показателей гемодинамики, волемии, кислотно-щелочного и электролитного состояния и др.), температуры тела, гликемии, профилактику и лечение неврологических (отек головного мозга, окклюзионная гидроцефалия) и висцеральных осложнений (инфекционные осложнения, тромбоз

вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения, аспирационные осложнения у пациентов с нарушениями глотания и др.).

Двумя стратегическими направлениями **специфической терапии** инсульта являются *реперфузия* – улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и *нейропротекция* – поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений.

По данным контролируемых исследований, при ишемическом нарушении мозгового кровообращения наиболее эффективным методом лечения является реперфузионная терапия, в частности, восстановление проходимости сосудов мозга при помощи внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (альтеплазы). Применение этого средства у определенной группы пациентов с ИИ улучшает функциональное восстановление через 90 дней и приводит к статистически значимому снижению показателя летальности по сравнению с плацебо [45, 53]. Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин) в первые 4,5 ч от начала ИИ – системный тромболизис – получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO) [45], так и в североамериканских (AHA-ASA) [53] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ.

Вторым методом реперфузии, обладающим столь же высоким уровнем доказательности, является назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч от развития неврологической симптоматики. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в течение первых 48 ч ИИ посвящено два крупных исследования: IST [52] и CAST [23]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение препаратов АСК при ИИ [45, 53]. При этом следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в течение первых 24 ч после проведения тромболизиса [45, 53].

Следует отметить, что другие методы реперфузии, такие как селективный (интраартериальный тромболизис) [37], комбинация системного и селективного методов назначения тромболитиков [64], механическая тромбэктомия [65, 72, 78, 79, 85] обладают более низким уровнем доказательности, а следовательно, не могут быть широко использованы в рутинной клинической практике [45, 53]. Также другие классы антитромботических препаратов – прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин, гепарины низкого молекулярного веса) в терапевтических дозировках, тромбоцитарные антиагреганты (клопидогрел, тиклопидин, дипиридамола, комбинация клопидогрела и АСК, комбинация дипиридамола и АСК) – не показаны пациентам в остром периоде ИИ вследствие либо высокого риска развития геморрагических осложнений в первом случае (прямые антикоагулянты), либо в силу недостаточной доказательной базы во втором случае (тромбоцитарные антиагреганты) [45, 53].

В этой связи разрабатываются подходы к нейропротекции как альтернативной терапии ИИ. Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [39].

Основные тенденции разработки нейропротективных препаратов

За последние 20 лет на исследование и разработку средств для лечения инсульта было затрачено около 1 млрд долларов, однако достигнутые результаты не сопоставимы с этими огромными вложениями [35]. Определенную надежду на успех вселяют экспериментальные исследования, которые позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани. В связи с этим количество исследований в области нейропротекции увеличивается с каждым годом. Выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного средства. Тем не менее эффективные в экспериментальных исследованиях препараты не продемонстрировали убедительной клинической эффективности [38]. Ни один из препаратов, обладавших эффективностью, по крайней мере, у некоторых подгрупп пациентов или в исследованиях 2-й фазы, не продемонстрировал клинической эффективности в крупных исследованиях 3-й фазы [60, 70]. Ярким примером этого может служить акцептор свободных радикалов NXY-059: возлагавшиеся на него большие надежды основывались на положительных результатах исследования SAINT I, проведенного у 1722 пациентов [56], не подтвердившиеся в дальнейшем в более масштабном исследовании 3-й фазы SAINT II [75, 76].

Неудача исследований нейропротективных препаратов в клинических условиях в основном связывалась с тем, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия формирования инфаркта головного мозга у человека. Последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизированных лабораторных условиях модели ишемии. Основные претензии к экспериментальным исследованиям включали в себя использование препаратов у человека в недостаточной эффективной дозе или вне соответствующего «временного окна», несовершенство методик прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия средней мозговой артерии), а также использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных, в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей, страдающих такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда и т.д., которые могут влиять на структуру гематоэнцефалического барьера, коллатеральное кровообращение или нейроиммунную систему. Под сомнение ставилась также адекватность размера выборки и дизайна доклинических исследований. В конце 1990-х гг. группой представителей научных кругов и фармацевтической промышленности были разра-

ботаны рекомендации по доклинической разработке нейропротективных препаратов [44, 80, 81], направленные на устранение указанных недостатков (критерии STAIR). При анализе 912 препаратов, изучавшихся на доклиническом этапе, и 14 препаратов, исследовавшихся у человека, оказалось, что эффективность средств, дошедших до стадии клинических исследований, и препаратов, разработка которых прекратилась еще в лабораторных условиях, в целом не отличалась [66]. Исследования только 4 препаратов/вмешательств были проведены в соответствии со всеми 10 критериями STAIR: к ним относились исследования гипотермии, NXY-059, антагониста NMDA-рецепторов ARL15896 и основного фактора роста фибробластов. В итоге в клинических условиях нейропротективные свойства были доказаны только для гипотермии после остановки сердца [20]. Вероятно, для того, чтобы тот или иной препарат смог добиться успеха на клиническом этапе разработки, потребуется внедрение разработанных в 2000 г. критериев STAIR для клинических исследований 2-й и 3-й фаз [81]. В то же время следует отметить, что с момента опубликования отрицательных результатов исследования SAINT II и внедрения требований STAIR так и не произошло какого-либо значимого улучшения качества доклинических исследований нейропротективных препаратов [70].

Ниже представлен краткий критический обзор наиболее важных для клинической практики препаратов (в обзоре используются только МНН препаратов) и вмешательств, обладающих нейропротективным действием, в том или ином объеме используемых в мировой или отечественной практике.

Нимодипин

Ионы кальция играют центральную роль в ишемическом повреждении ткани мозга. Блокатор кальциевых каналов нимодипин обладает эффектом в отношении нейронов, препятствуя транспорту кальция в клетку, а также вызывает расширение мозговых сосудов. В 5-ти наиболее крупных клинических исследованиях нимодипина при приеме внутрь и в/в введении участвовало около 3400 пациентов, а в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, исследовались данные 7500 пациентов. Во всех исследованиях и метаанализе были получены отрицательные результаты [51, 61]. Основной проблемой в этих исследованиях было позднее начало терапии (спустя 24–48 ч после начала инсульта). В ряде исследований объем выборки был слишком малым, чтобы продемонстрировать эффект от лечения.

Магния сульфат

Магний рассматривается как эндогенный антагонист кальция, нейропротективный эффект которого связывается с целым рядом механизмов: блокадой NMDA-рецепторов, ингибированием высвобождения эксайтотоксических медиаторов, блокадой кальциевых каналов, а также расслаблением гладкой мускулатуры [68]. Сульфат магния изучался в крупном многоцентровом исследовании IMAGES у пациентов с инсультом в первые 12 ч от его начала. Эффективность препарата, которая оценивалась по частоте инвалидизации, не была доказана; смертность в группе сульфата магния была несколько выше, чем в группе плацебо [62].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования сульфата магния 3-й фазы FAST-MAG, в котором препарат рас-

сматривался в качестве прототипа нейропротективного средства для лечения инсульта, начатого до госпитализации пациента и проведения нейровизуализации, в течение первых 2 ч от начала заболевания. Несмотря на хорошую переносимость, препарат не влиял на функциональный исход инсульта [73].

Пирацетам

Пирацетам представляет собой препарат, влияющий на текучесть мембран, обладающий нейропротективными и противосудорожными свойствами [63, 88]. В исследовании 3-й фазы при применении пирацетама в течение 12 ч после начала заболевания в дозе 12 г внутривенно и затем в дозе 12 г в сутки в течение 4 недель преимуществ пирацетама в сравнении с плацебо выявлено не было [30].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, нейрокс) представляет собой производное янтарной кислоты, которое оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. В ряде проведенных в РФ открытых исследований на небольших выборках пациентов в первые несколько суток от начала инсульта была продемонстрирована безопасность препарата и эффективность в плане уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности, а также улучшения когнитивных функций [9, 12]. В единственном на данный момент двойном слепом контролируемом исследовании у 51 пациента с острым ИИ в первые сутки заболевания при применении этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) в дозе 300 мг/сут в/в в течение 14 сут отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита [14]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в исследовании пациентов, а также ряд методологических аспектов данного исследования, не позволяют говорить о доказательствах эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов в остром периоде ИИ.

Холина альфосцерат

Холина альфосцерат (глиафин, церетон) оказывает нейропротективное действие благодаря увеличению синтеза ацетилхолина и участия в синтезе фосфатидилхолина, что в итоге улучшает синаптическую, в т.ч. холинергическую, нейротрансмиссию. В трех неконтролируемых исследованиях у 2484 пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА) препарат улучшал функциональное восстановление [69]. Кроме того, в одном многоцентровом исследовании было продемонстрировано положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции [18]. Безопасность препарата и его эффективность в отношении уменьшения выраженности двигательного дефицита у пациентов с ИИ в первые сутки от его развития был продемонстрирован в небольшом отечественном исследовании с внутривенным введением холина альфосцерата [8]. В другом российском пилотном открытом многоцентровом исследовании холина альфосцерата (глиафина) при остром инсульте у 122 пациентов, получавших исследуемый препарат, отмечалось уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности па-

циентов к самообслуживанию [10]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в указанных отечественных исследованиях пациентов, а также ряд методологических аспектов их проведения, не позволяют говорить о доказательстве эффективности холина альфосцерата в лечении пациентов в остром периоде ИИ.

Церебролизин

Церебролизин представляет собой смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней. Он обладает плейотропным механизмом действия и оказывает ряд эффектов, включая нейропротективное, нейротрофическое и нейрорегенеративное действие, блокируя ряд элементов ишемического каскада [83]. Церебролизин зарегистрирован в нескольких странах для лечения болезни Альцгеймера, а также используется при травме головного мозга. В доклинических исследованиях было показано, что препарат уменьшает объем инфаркта и способствует восстановлению неврологических функций [71, 90]. В большом количестве небольших клинических исследований с участием в общей сложности около 1500 пациентов была продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата у пациентов с острым инсультом [49, 55] наряду с улучшением двигательных и когнитивных функций и повседневной активности [50]. Тем не менее в Кокрановский обзор по применению церебролизина для лечения острого инсульта вошло всего одно контролируемое исследование, в котором не удалось продемонстрировать влияние церебролизина на восстановление повседневной активности после инсульта [95]. В завершившемся недавно крупном постмаркетинговом контролируемом исследовании CASTA, которое проводилось в Азии в 52 центрах с участием 1067 пациентов в первые сутки от начала ИИ, также не удалось продемонстрировать эффект церебролизина в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита и восстановления повседневной активности [47]. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффективность церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ: в подгруппе пациентов с выраженностью неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS было продемонстрировано как уменьшение показателей смертности (отношение рисков 1,97), так и уменьшение инвалидизации (отношение шансов 1,27) [47]. Учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата, планируется его дальнейшее изучение у пациентов с тяжелым инсультом.

Альбумин

На модели ишемии у животных было показано, что применение человеческого альбумина в высоких дозах приводит к значительному уменьшению объема инфаркта, при этом окно терапевтических возможностей составляет менее 4 ч [19]. Эффект альбумина связывается с его выраженными антиоксидантными свойствами, способностью поддерживать онкотическое давление, способствовать гемодилюции, а также поддерживать нормальную проницаемость микроциркуляторного русла. Применение альбумина на экспериментальных моделях ИИ приводит к уменьшению отека мозга при инфаркте и улучшает перфузию ишемизированной ткани. В пилотном исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость альбумина при применении в дозе от 0,37 до 2,05 г/кг у пациентов в течение

16 ч от начала заболевания. Вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, получавших альбумин в более высокой дозе (1,37–2,05 г/кг) [41]. Вместе с тем в 2013 г. многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование альбумина 3-й фазы ALIAS2 было досрочно прервано по соображениям безопасности (в группе альбумина в 10,8 раз чаще развивался отек легких, в 2,4 раза чаще – внутримозговые гематомы, в 1,69 раз – пароксизмы мерцательной аритмии по сравнению с группой плацебо при сопоставимой с плацебо частотой достижения первичной конечной точки) [40].

Цитиколин

Цитиколин, природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирозината и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na⁺/K⁺-АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности [22]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на мозговой кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в Научном центре неврологии с использованием клинко-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано улучшение мозгового кровотока в области обратимых ишемических изменений («пенумбре») по данным КТ-перфузии на фоне терапии цитиколином [11].

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами двух контролируемых исследований, проведенных в 1980-е гг. в небольших группах пациентов с острым ИИ в дозе 750–1000 мг/сут внутривенно на протяжении 10–14 сут [42, 84]; трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в США в конце 1990-х гг., в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента с ИИ, где цитиколин назначался внутрь в дозе 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 недель, начиная с первых суток заболевания [25–27]. В указанных исследованиях были получены противоречивые данные. Так, значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым переменным эффективности (шкале инсульта NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу Бартела) были выявлены только в исследовании W.M. Clark et al. (1997) [25], (1999) [27] и (2001) [26] было выявлено улучшение функционального исхода инсульта по индексу Бартела и mRS соответственно только при подгрупповом анализе у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин. Указанные факторы создали предпосылки для проведения метаанализа объединенных данных этих исследований [29]. Полное восстановление, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартела ≥ 95 баллов, оценка по mRS ≤ 1 балла и оценка по NIHSS ≤ 1 балла) было зарегистрировано у 25% пациентов в группе цитиколина и у 20% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% CI, 1,1–1,72,

$p=0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% — в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Летальность в группе цитиколина и плацебо не отличалась.

Аналогичные результаты были получены Кокрановской группой по анализу данных при инсульте, которой был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов в первые 14 сут после развития ишемического или геморрагического инсультов. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6% и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% CI 0,53–0,77, $p<0,00001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы, был проведен дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований. Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо — 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% CI, 0,58–0,85, $p=0,0003$) [74].

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [28]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с острым ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полушарной локализации в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики. Одним из критериев включения в исследование была выраженность неврологических нарушений, составившая 8 баллов и более по шкале NIHSS. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 сут — внутривенно, затем — перорально в течение 6 недель) или плацебо. В исследование было включено 2298 пациентов. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса. При анализе первичной точки эффективности (частота клинического восстановления через 90 сут определялась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по индексу Бартела ≥ 95 баллов, $mRS \leq 1$ балла и $NIHSS \leq 1$ балла) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% CI, 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности (частота благоприятного исхода при оценке по отдельным шкалам через 90 сут ($NIHSS \leq 1$ балла, $mRS \leq 1$ балла и индекс Бартель ≥ 95 баллов, абсолютное различие по $NIHSS$ через 90 сут по сравнению с исходным, а также переменные безопасности и переносимости). Была установлена зависимость эффекта лечения от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ($p=0,001$), при инсульте умеренной тяжести с оценкой по $NIHSS < 14$ баллов ($p=0,021$) и у пациентов, которым не проводился тромболизис ($p<0,041$). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо). Также не было установлено существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений. Среди возможных причин нейтрального результата исследова-

ния можно рассматривать как низкую оценку величины ожидаемого эффекта от лечения, полученную в предыдущих метаанализах, так и особенности дизайна самого исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту, несмотря на тщательное соблюдение протокола и хорошо сбалансированные при рандомизации группы пациентов. Не менее важными факторами, повлиявшими на результаты данного исследования, являются возраст включенных в ICTUS пациентов (около 70% пациентов в исследуемой популяции были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS у включенных в ICTUS пациентов была в среднем на 2 балла выше, чем в других аналогичных по дизайну исследованиях) и большая доля пациентов, которым проводился системный тромболизис (46,3% в исследовании ICTUS; в рутинной практике этот показатель не превышает 5–15%) [13]. Последнее утверждение находит подтверждение в результатах коллектива ФГБНУ НЦН. Нами было показано, что достижение функционального восстановления (оценка по шкале $mRS \leq 1$ балла через 90 сут после ИИ) отмечено у 33,3% пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин; у пациентов, которым после проведения тромболизиса цитиколин не назначался, этот показатель составил 35,8%. В группе сравнения, в которую вошли сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS пациенты, которым не проводилась тромболитическая терапия, однако, начиная с первых суток ИИ, наряду с базисной терапией назначался цитиколин (2000 мг/сут), достижение полного функционального восстановления составило 44% [6].

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при остром ИИ, в соответствии с которым был подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% CI: 1,001–1,299) [67].

Гипотермия

На данный момент умеренная терапевтическая гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной доказательной базой. В течение последних 20 лет было доказано, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. В основополагающем исследовании [20] удалось продемонстрировать, что умеренная терапевтическая гипотермия приводит к значимому снижению смертности и нарушению неврологических функций после остановки сердца. Несмотря на то, что крупных клинических исследований терапевтической гипотермии при ИИ до настоящего времени не проводилось, это метод нейропротекции является одним из наиболее перспективных. Применение гипотермии у пациентов с ИИ встречает ряд трудностей, даже несмотря на то, что «окно терапевтических возможностей» этого метода подходит для данной категории пациентов. Проблемы обусловлены организационными сложностями, особенностями ведения пациентов в состоянии гипотермии и связанными с ней нежелательными явлениями. В пилотных исследованиях была продемонстрирована возможность применения гипотермии у пациентов в течение 12 ч от начала инсульта, длительность охлаждения составила 24 ч [31, 46, 54]. К настоящему времени установлено, что ключевым момен-

том является быстрое достижение целевой температуры (<35°C), для чего используется комбинированный подход: внутривенное введение охлажденного физиологического раствора и применение эндоваскулярных охлаждающих устройств. Вторым важным фактором эффективного и безопасного охлаждения является борьба с судорогами с помощью соответствующих фармакологических препаратов [36]. Наконец, особое значение имеет продолжительность согревания пациента [86]. Всемирной организацией по изучению инсульта (WSO) в 2010 г. предложена программа клинической разработки гипотермии при ИИ, включающая в себя ряд исследований 2-й фазы и одно исследование 3-й фазы [48, 86]. Сегодня проводится ряд исследований гипотермии в комбинации с тромболитической терапией, в одном из которых уже была продемонстрирована доступность и безопасность применения в течение 6 ч после начала инсульта эндоваскулярной гипотермии до 33°C на протяжении 24 ч с последующим согреванием в течение 12 ч [48].

3-метил-1-фенил-2 пиразолин-5-1 (эдаравон)

Эдаравон является антиоксидантным препаратом из группы «ловушек» свободных радикалов, реализующим свой эффект за счет нейтрализации свободных гидроксил-радикалов (ОН) и ингибирования как ОН-зависимых, так и ОН-независимых путей перекисного окисления липидов [87, 92]. В 2001 г. препарат получил официальную регистрацию в Японии как первый препарат данной фармакологической группы для терапии пациентов в остром периоде ИИ [43], в 2004 г. эдаравон вошел в Японские национальные рекомендации по лечению инсульта. Также препарат широко используется в Китае, Индии.

Доказательная база эдаравона представлена результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проводившихся в Японии и Китае, а также Кокрановским анализом этих исследований. Заслуживает внимания многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование E AIS (Edaravone Acute Brain Infarction Study), проведенное в Японии, в которое включались пациенты с ИИ (как атеротромботическим, так и кардиоэмболическим) в течение первых 72 ч с момента развития неврологической симптоматики; при этом терапия исследуемым препаратом была начата в течение 14,7–55,9 ч после начала ИИ. В группе эдаравона было продемонстрировано статистически значимое уменьшение функциональных нарушений, терапия эдаравоном не была ассоциирована со статистически значимым снижением показателя летальности [33].

В 2011 г., по мере накопления как постмаркетинговых данных, так и результатов законченных контролируемых исследований (завершенных в странах Азии), был проведен Кокрановский обзор оценки возможности клинического применения эдаравона у пациентов с ИИ. На 2011 г. были доступны результаты 24 исследований эдаравона у пациентов с ИИ, из которых 3 вышеописанных исследования удовлетворяли стандартам рандомизированных контролируемых исследований [33, 93, 94]. Метаанализ этих исследований, участие в которых приняло 496 пациентов, продемонстрировал, что эдаравон улучшает функциональный исход пациентов с ИИ, статистически достоверно увеличивая процент пациентов с незначительно выраженным

неврологическим дефицитом по сравнению с контрольной группой (RR 1,99; 95% CI 1,6–2,49) [34].

В настоящее время проводятся два проспективных сравнительных исследования эдаравона с другими нейропротекторными препаратами. Рандомизированное контролируемое исследование ECCT-NIS направлено на сравнение эффективности и безопасности применения эдаравона (30 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) и цитиколина (500 мг 2 раза в сут в течение 6 нед) по сравнению с контрольной группой (плацебо). Первичной конечной точкой является оценка по шкалам mRS, NIHSS и шкале комы Глазго при поступлении и на 90-е сут. Второе исследование – CER (Comparative Effectiveness of Neuroprotectants on Acute Ischemic Stroke) – в качестве своей цели ставит сопоставление эффективности пяти различных нейропротекторов: бутилфталида, эдаравона, цитиколина, церебролизина и пирасетама у пациентов с ИИ, а также оценка их показателей безопасности и фармакоэкономический анализ (стоимость/эффективность). Препараты назначаются в стационарах пациентам с ИИ, подтвержденным КТ и/или МРТ, в течение 14 сут от его начала [91].

Комбинированное применение тромболиза и нейропротекции

Учитывая низкую доступность тромболитической терапии для большинства пациентов, одним из современных научных направлений является поиск возможностей повышения эффективности тромболиза. Логично предположить, что применение альтеплазы в комбинации с тем или иным нейропротектором будет способствовать увеличению степени клинического улучшения пациентов или позволит расширить рамки «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений за счет поддержания жизнеспособности нейронов в пенумбре [32]. С другой стороны, существует мнение, что неэффективность изолированного применения нейропротекторов в клинических условиях обусловлена фактическим отсутствием субстрата для их приложения (т.е. жизнеспособной ткани в пенумбре) за пределами «терапевтического окна», и использования самой по себе нейропротекции без реперфузии недостаточно для достижения значимого клинического улучшения [24]. Еще одним аргументом в пользу комбинированного лечения является тот факт, что некоторые нейропротекторы, как и реперфузионная терапия, способствуют улучшению мозгового кровотока (это касается, в частности, факторов роста и антагонистов NMDA-рецепторов) [82]. Тем не менее поиски в этом направлении пока не увенчались успехом. Предполагается, что тромболизис и нейропротекция обладают не сколько аддитивным, сколько синергичным эффектом, доказать преимущество которого по сравнению только с тромболизисом трудно [59]. Наиболее многообещающим в этом плане выглядит уже упоминавшееся комбинированное применение гипотермии и тромболиза. Среди фармакологических препаратов, которые рассматриваются в качестве дополнения к альтеплазе, следует отметить мочевую кислоту, однократное внутривенное применение которой в дозе 1 г в комбинации с системным тромболизисом изучается в многоцентровом исследовании 2/3-й фазы [17]. Ранее было показано, что уровень эндогенной мочевой кислоты на момент проведения тромболиза коррелирует с благоприятным прогнозом [57].

Заключение

Суммируя современные данные о применении нейропротекции при лечении ИИ следует отметить, что, несмотря на большое количество положительных результатов ее использования в экспериментальных работах, в настоящее время, по данным международных рекомендаций, назначение подобной категории препаратов не является обоснованным в рамках доказательной медицины, поскольку ни один из препаратов данной группы не доказал свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы [45, 53]. Учитывая этот факт, а также описанные выше сложности трансляции экспериментальных данных в реальную клиническую практику, поиск новых нейропротекторов и доказательство эффективности имеющихся на отечественном и международном рынках препаратов нейропротекторной активности с прагматической точки зрения можно сравнить с поиском жизни на Марсе.

С другой стороны, особенности подходов, применяемых в доказательной медицине, не всегда отражают клинические реалии. Накопленный положительный опыт применения ряда препаратов, определенная доказательная база позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную. Более того, реальная частота использования системного тромболитика, как эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5–7%, а в РФ составляет лишь 2% [77]. Лечение пациентов в остром периоде ИИ, которым по тем или иным причинам не удалось провести тромболитическую терапию, сводится, согласно международным рекомендациям [45, 53], к назначению препаратов АСК, проведению базисной терапии и ранней реабилитации. Данный факт обуславливает актуальность поиска препаратов, потенциально эффективных в остром периоде ИИ, и получения новых доказательств эффективности имеющихся препаратов с нейропротекторной активностью.

Список литературы

1. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудковой. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 2: 4–10.
3. Верещин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2001; 1: 34–40.
4. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2003; 9: 3–10.
5. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень N 310, июль 2013; www.who.int
6. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русск. медиц. журн. 2013; 30: 1540–1542.
7. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009; 3: 35–36.
9. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2010; 4: 57–59.
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анн. клинич. и эксперим. неврол., 2010; 1: 20–28.
11. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2012; 3: 31–36.
12. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 3: 8–12.
13. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта — новые доказательства эффективности. Русск. медиц. журн. 2012; 31: 1552–1554.
14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2006; 18: 47–54.
15. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундамент. иссл. 2012; 8 (2): 424–427.
16. Alberts M.J. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. Cerebrovascular Diseases. 2002; 13 (Suppl 1): 12–16.
17. Amaro S., Cánovas D., Castellanos M. et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. Int J Stroke, 2010; 5(4): 325–328.
18. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann N Y Acad Sci. 1994; 717: 253–269.
19. Belayev L., Liu Y., Zhao V. et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. Stroke, 2001; 32: 553–560.
20. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002; 346: 557–563.
21. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al. Long-term mortality in cerebrovascular disease. Stroke. 2003; 34: 699–704.
22. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123(2): 217–225.
23. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997; 349: 1641–1649.

24. Chavez J.C., Hurko O., Barone F.C. et al. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. *Stroke*, 2009; 40 (10): e558–563.
25. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*, 1997; 49 (3): 671–678.
26. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001; 57(9): 1595–1602.
27. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999; 30 (12): 2592–2597.
28. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012; 380: 349–357.
29. Dávalos A., Castillo J., Álvarez-Sabín J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. *Stroke*, 2002; 33: 2850–2857.
30. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*, 1997; 28: 2347–2352.
31. De Georgia M.A., Krieger D. W., Abou-Chebl A. et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*, 2004; 63: 312–317.
32. Donnan G.A., Davis S. M. Parsons M.W. et al. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(7): 400–409.
33. Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15: 222–229.
34. Feng S., Yang Q., Liu M. et al. Edaravone for acute ischaemic stroke (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. CD007230.
35. Feuerstein G.Z., Chavez J. Translational Medicine for Stroke Drug Discovery: The Pharmaceutical Industry Perspective. *Stroke*, 2009; 40: S121–125.
36. Froehler M.T., Ovbiagele B. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8 (4): 593–603.
37. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–2011.
38. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. *Stroke*, 2009; 40: S111–114.
39. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–369.
40. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Hill M.D. et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2013; 12 (11): 1049–1058.
41. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Martin R.H. et al. The albumin in acute stroke (ALIAS) multicenter clinical trial: safety analysis of part 1 and rationale and design of part 2. *Stroke*, 2011; 42 (1): 119–127.
42. Goas J.Y., Bastard J., Missoune A. Bilan a 90 jours du traitement des accidents vasculaires par la CDP-choline. Symposium International: Paris, 1980.
43. Green A.R., Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2005; 4 (2): 109–118.
44. Green A.R., Odergren T., Ashwood T. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents. *Trends Pharmacol Sci*, 2003; 24: 402–408.
45. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
46. Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E. et al. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad. Emerg. Med*, 2006; 13: 820–827.
47. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 2012; 43: 630–636.
48. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z. et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*, 2010; 41(10): 2265–2270.
49. Hong Z. The clinical efficacy of Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis.* 2005; 7: 331–333.
50. Hong Z., Moessler H., Bornstein N. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia-CASTA. *Int J Stroke*, 2009; 4 (5): 406–441.
51. Horn J., de Haan R.J., Vermeulen M., Limburg M. Very early Nimodipine use in stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001; 32: 461–465.
52. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1569–1581.
53. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: published online January 31, 2013.
54. Kammersgaard L.P., Rasmussen B. H., Jørgensen H.S. et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 2000; 31: 2251–2256.
55. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. et al. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm*, 2005; 112: 415–428.
56. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T. et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*, 2006; 354: 588–600.
57. Logallo N., Naess H., Idicula T.T. et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol*, 2011; 11: 114.
58. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367: 1747–1757.
59. Lu M. Assessing combination treatments in acute stroke: preclinical experiences. *Behav Brain Res*, 2005; 162 (2): 165–172.
60. Martínez-Vila E., Sieira P. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*, 2001; 11 (Suppl 1): 60–70.
61. Mohr J.P., Orgogozo J.M., Harrison M.J.G. et al. Meta-analysis of oral Nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197–203.
62. Muir K.W., Ford I., Reid J.L. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 439–445.
63. Muller W.E., Müller W.E., Eckert G.P. et al. Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999; 32: 2–9.

64. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III). http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/NCT00359424.htm. Accessed September 12, 2012.
65. *Nogueira R., Lutsep H.L., Gupta R. et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240.
66. *O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al.* 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*, 2006; 59: 467–477.
67. *Overgaard K.* The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovasc Dis*, 2014; 23 (7): 1764–1769.
68. *Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S. et al.* Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*, 2003; 3: 9–20.
69. *Parnetti L., Amenta F., Gallai V.* Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122: 2041–2055.
70. *Philip M., Benatar M., Fisher M. et al.* Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials. *Stroke*, 2009; 40(2): 577–581.
71. *Ren J.M., Sietsma D., Qiu S. et al.* Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2007; 25: 25–31.
72. *Saver J., Jahan R., Levy E.I. et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241–1249.
73. *Saver J.L., Starkman S., Eckstein M. et al.* for the FAST-MAG Investigators. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 528–536.
74. *Saver J.L., Wilterdink J.* Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2002; 33: 353.
75. *Savitz S.I., Fisher M.* Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol*, 2007; 61(5): 396–402.
76. *Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al.* NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 562–571.
77. *Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A. et al.* Results of implementation of intravenous thrombolysis in stroke patients in the Russian Federation in 2009–2010: Data of hospital registry. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (suppl 2): 48.
78. *Smith W., Sung G., Saver J. et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39: 1205–1212.
79. *Smith W., Sung G., Starkman S. et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432–1438.
80. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for standards regarding pre-clinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 1999; 30: 2752–2758.
81. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). *Stroke*, 2001; 32: 1598–1606.
82. *Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.-L. et al.* Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischaemia. *J Physiol*, 2011; 589: 4105–4114.
83. *Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al.* The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.
84. *Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al.* Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988; 19: 211–216.
85. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–2768.
86. *Van der Worp H.B., Macleod M. R., Kollmar R.* Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010; 30 (6): 1079–1093.
87. *Watanabe T., Yuki S., Egawa M., Nishi H.* Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 268 (3): 1597–1604.
88. *Winblad B.* Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS. Drug Rev*, 2005; 11: 169–182.
89. *Woessner R., Treib J.* Ischemic or hemorrhagic stroke? Rapid diagnosis improves prognosis for the patient. *MMW Fortschr. Med.* 2002; 144: 24–28.
90. *Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca-dependent protease, calpain. *J Neural Transm*, 2000; 107: 145–157.
91. www.strokecenter.org
92. *Yamamoto T., Yuki S., Watanabe T. et al.* Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Research* 1997; 762 (1-2): 240–242.
93. *Zhang M.* Efficacy and safety evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, double-blind, and randomized controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2007; 26 (2): 105–108.
94. *Zhou M., Yang J., He L.* Randomized controlled trial of edaravone injection in the treatment of acute cerebral infarction. *Modern Preventive Medicine* 2007; 34: 966–968.
95. *Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A.* Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2010 (4): CD007026.

**Neuroprotection in cerebrovascular diseases:
is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment?
Part 1. Acute stroke**

M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, D.V. Sergeev, M.Yu. Maksimova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *stroke, neuroprotection, evidence-based medicine.*

The two key strategies of specific treatment of stroke are reperfusion, aimed on the improvement of brain perfusion in the ischemic region due to the restoration of blood flow and prevention of recurrent thrombosis, and neuroprotection to maintain brain tissue metabolism and to protect it from structural damage.

The evidential base of major neuroprotective drugs (nimodipine, magnesium sulfate, piracetam, ethylmethylhydroxypyridine succinate, choline alfoscerate, cerebrolysin, albumin, citicoline, edaravone) and hypothermia use in acute stroke setting is critically reviewed in the article.

Контактный адрес: Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Сергеев Д.В. – врач 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. – зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.