

Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петропавловская, 26

В обзоре обсуждается роль нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта в эпоху активного внедрения методов реперфузионного лечения. Рассмотрены основные механизмы поражения головного мозга при ишемии/реперфузии и ведущие нейропротективные стратегии, изученные в клинических исследованиях. Представлены нейропротективные подходы, направленные на подавление эксайтотоксичности, оксидантного стресса и нейровоспаления. Проанализированы современные данные о безопасности и эффективности мочевой кислоты, эдаравона, финголимода, натализумаба, антагонистов к рецепторам интерлейкина 1, церебролизина и других препаратов. Охарактеризованы немедикаментозные методы нейропротекции, в числе которых дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия и нейростимуляция. Аргументирована позиция, согласно которой наиболее безопасным и эффективным нейропротективным агентом при остром ишемическом инсульте является церебролизин.

Ключевые слова: инсульт; нейропротекция; воспаление; ишемическое кондиционирование; церебролизин.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102

Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm 26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The review discusses the role of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke in the era of active introduction of reperfusion treatment methods. The main mechanisms of brain damage during ischemia/reperfusion and the leading neuroprotective strategies studied in clinical trials are considered. Neuroprotective approaches aimed at suppressing excitotoxicity, oxidative stress, and neuroinflammation are presented. Current data on the safety and efficacy of uric acid, edaravone, fingolimod, natalizumab, interleukin 1 receptors antagonists, cerebrolysin, and other drugs have been analyzed. Non-drug methods of neuroprotection are characterized, including remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia, and neurostimulation. According to the author's position, the safest and most effective neuroprotective agent in acute ischemic stroke is cerebrolysin.

Keywords: stroke; neuroprotection; inflammation; ischemic conditioning; cerebrolysin.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102

В Российской Федерации стандартизированные коэффициенты смертности от цереброваскулярных болезней для лиц в возрасте 50 лет и старше в период с 2000 по 2014 г. составили 1353 на 100 тыс. для мужчин и 1080 на 100 тыс. для женщин. При этом на «инфаркт мозга» (код I63) приходится 20,1% смертей в группе цереброваскулярных болезней среди мужчин и 19,2% смертей среди женщин [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении острого ишемического инсульта (ИИ), связанные, в первую очередь, с развитием методов реперфузионной терапии. В исследовании WAKE-UP продемонстрировано, что проведение внутривенного тромболитика (ВТ) альтеплазой у пациентов с неизвестным временем развития ИИ, имеющих благоприятный DWI-FLAIR паттерн, позволяет добиться лучшего функционального исхода [2]. В исследовании EXTEND

и последующем метаанализе доказаны эффективность и безопасность ВТ альтеплазой в интервале 4,5–9 ч от развития ИИ или у пациентов с «инсультом при пробуждении» при наличии благоприятного паттерна по данным перфузионной компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3]. В обоих исследованиях зафиксировано повышение частоты развития геморрагических трансформаций, что, однако, не снизило эффективность лечения.

Практически одновременно раскрыт беспрецедентный клинический потенциал механической тромбэкстракции (МТЭ) при ИИ на фоне окклюзии крупной артерии, терапевтическое окно для которой благодаря исследованиям DEFUSE 3 и DAWN (учитывался перфузионный профиль) расширено до 16–24 ч [4, 5]. В исследовании DAWN (МТЭ в среднем через 12,5 ч от развития инсульта) имел место

наибольший в истории исследований при инсульте абсолютный прирост благоприятного функционального исхода — 35,5%, а в DEFUSE 3 (11 ч от развития инсульта) достигнуто абсолютное снижение летальности и инвалидизации на 20%. При этом чем позже проводилось вмешательство, тем лучший исход достигался, что обозначается как «парадокс позднего терапевтического окна» [6].

С учетом сказанного оправдан вопрос: осталось ли место для нейропротективной терапии (НТ) в эпоху активного внедрения реперфузионного лечения ИИ? Ответ на этот вопрос, конечно, утвердительный, так как, во-первых, применение реперфузионной терапии в реальной клинической практике все еще недостаточно широко [7]; во-вторых, даже при ее проведении остаются пациенты, у которых положительный эффект не достигнут (≥ 30 –40% больных при МТЭ в 6-часовом терапевтическом окне, $\geq 50\%$ пациентов при МТЭ в расширенном терапевтическом окне, $\geq 55\%$ больных при ВТ в 4,5-часовом диапазоне и ≥ 50 –60% пациентов при ВТ в расширенном диапазоне) [8]; в-третьих, нерешенной остается проблема повышения числа геморрагических трансформаций, в том числе клинически явных, и реперфузионного повреждения; наконец, в-четвертых, несмотря на достижение благоприятного функционального исхода по Модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS), у ряда пациентов остаются и/или прогрессируют когнитивные, эмоциональные расстройства и снижается качество жизни [9, 10].

Современная концепция НТ в острейшем периоде ИИ

Ведущей целью лечения ИИ считается реканализация вовлеченной артерии, ассоциированная с повышением вероятности достижения хорошего долгосрочного функционального исхода и снижением риска смерти в 4–5 раз [11]. При этом у каждого четвертого пациента реканализация не приводит к реперфузии, а у каждого второго большого инфаркт развивается в зоне гиперперфузии [12]. Результаты исследований, посвященных МТЭ, свидетельствуют о наличии несоответствия между реканализацией (3/4 пациентов) и реперфузией ($< 1/2$ пациентов), которое объясняет субоптимальную эффективность лечения [13]. Различия между полной (mTICI3) и неполной (mTICI2b) реперфузией (обе считаются индикатором хорошего клинического исхода) заключаются в том, что mTICI3 характеризуется меньшим итоговым размером инфаркта и лучшим результатом по mRS через 3 мес [14]. В основе реканализационно-реперфузионного несоответствия может лежать нарушение перфузии микроциркуляторного русла, на долю которого приходится 96% цереброваскулярной системы. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла сопряжены с феноменом *no-reflow*, опосредованным перцитами и проявляющимся в блокировании микроциркуляции нейтрофилами в сочетании с тромбообразованием *in situ* и отеком сосудистой стенки [15]. Стратегия подавления *no-reflow* тестируется в исследовании Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy (CHOICE) (2018-002195-40), в котором альтеплаза вводится интраартериально сразу при завершении МТЭ.

В качестве важной цели лечения пациентов с ИИ постулируется сохранение ишемической пенумбры. Поэтому

одно из направлений НТ у пациентов — кандидатов на ВТ и/или МТЭ представлено так называемой «заморозкой пенумбры», под которой понимается медикаментозное и/или немедикаментозное лечение, направленное на замедление процесса трансформации пенумбры в ядро инфаркта. Данная терапия наиболее актуальна при транспортировке пациентов до госпиталя или из первичного сосудистого отделения в региональный сосудистый центр, а также в период ожидания и проведения реперфузионного вмешательства [16].

Гибель нейронов в зоне ишемической пенумбры опосредована множеством процессов, из которых наиболее изучены эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс [17]. Экспериментальные данные, полученные преимущественно в исследованиях на грызунах, указывают на наличие множества механизмов защиты мозга от локальной ишемии, варьирующих от блокады нейромедиаторных рецепторов до прерывания путей клеточной гибели, например при помощи гипотермии или гипероксигенации. При этом, несмотря на обнадеживающие данные доклинических исследований, значительное число клинических испытаний не смогли подтвердить эффективность лекарственных препаратов, влияющих на один или несколько из указанных механизмов. Из более чем 1000 разработанных нейропротективных агентов лишь десятая часть используется в клинической практике, и только применение альтеплазы достоверно улучшает исход заболевания [18]. Составляющие ишемического каскада разворачиваются не одновременно: эксайтотоксичность развивается в первые минуты ИИ и достигает пика в первые часы, тогда как оксидативный, нитрозативный стресс и воспаление возникают в первые часы и поддерживаются на высоком уровне в течение нескольких дней. Поэтому нейтрализация данных процессов возможна либо путем «коктейльной терапии» с применением ряда агентов, актуальных для каждой стадии, либо при применении мультимодальных средств [19].

Среди множества возможных причин диссоциации доклинических и клинических данных наиболее важными представляются существенные различия в течении ИИ у животных и человека, а также недостатки дизайна клинических испытаний, в частности слишком позднее назначение НТ в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) — отсрочка ≥ 48 ч, тогда как понятие «терапевтическое окно» не менее актуально и для данного вида терапии и составляет в идеале не более 1 ч [19, 20]. С временных позиций НТ может быть инициирована на догоспитальном этапе, в стационаре до выполнения нейровизуализации, в процессе и после ВТ, до или в процессе транспортировки в другую медицинскую организацию, до или в процессе МТЭ, а также в нейрореанимации. Нейропротекторы, позиционируемые для догоспитального использования, должны быть безопасными при внутримозговом кровоизлиянии, не взаимодействовать с альтеплазой и иметь доказанную эффективность при раннем назначении [21].

Таким образом, современные принципы НТ при ИИ включают: оперативность лечения; наличие значимой молекулярной мишени; использование фармакологических и нефармакологических агентов, применение которых возможно в комбинации с ВТ и МТЭ; наличие интраартериального пути введения препарата для таргетной нейропротекции при МТЭ [19].

Современная НТ ставит перед собой следующие основные задачи: 1) расширение терапевтического окна для ВТ и МТЭ; 2) предотвращение или замедление роста ядра инфаркта у пациентов с окклюзией магистральной артерии, требующих эндоваскулярного лечения («заморозка пенумбры»); 3) максимизация церебральной реперфузии, в частности за счет подавления феномена *no-reflow*; 4) предотвращение реперфузионного повреждения и геморрагической трансформации; 5) профилактика вторичного, в частности иммуноопосредованного, повреждения при ИИ [21].

НТ, направленная на эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс

Во время ишемии и реперфузии ряд процессов приводит к появлению повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, которые, в зависимости от своей химической природы, концентрации и локализации, провоцируют клеточный ответ, варьирующий от модуляции межклеточной передачи до оксидантного или нитрозативного повреждения мозга. Повторный вход кислорода и глюкозы в ишемизированную клетку при реперфузии влечет за собой избыточную продукцию активных форм кислорода и азота, не компенсируемую естественным антиоксидантным резервом, что приводит к реперфузионному повреждению [22]. Данному феномену свойственны сверхэкспрессия провоспалительных генов микроциркуляторного русла, активация эндотелия (обладающего провоспалительным и прокоагуляционным потенциалом), нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), рекрутмент лейкоцитов, повышенная продукция цитокинов, отек мозга и возрастание риска развития геморрагической трансформации [23]. В настоящее время не существует методов предотвращения реперфузионного синдрома, но в качестве потенциальных мер продолжают изучаться строгий контроль гликемии, а также препараты, подавляющие оксидантный стресс и воспаление.

Среди различных механизмов ишемического и реперфузионного повреждения наиболее полно изучена эксайтотоксичность, которая заключается в быстром и массивном высвобождении и подавлении обратного захвата глутамата вследствие нехватки энергии в клетке, что в конечном итоге приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [24]. Несмотря на очевидную значимость эксайтотоксичности в патогенезе ИИ, ни одно из клинических исследований не смогло доказать эффективность соответствующих медикаментозных стратегий; в частности, не увенчалось успехом применение на догоспитальном этапе и в течение последующих суток сульфата магния (FAST-MAG; n=1700) [25].

Другое классическое направление НТ связано с подавлением оксидантного и нитрозативного стресса, усугубляющего эффекты эксайтотоксичности и обусловленного повышенной продукцией в фагоцитах, эндотелиальных и глиальных клетках супероксидного аниона, пероксида водорода, гидроксильных радикалов, пероксинитрита или диоксида азота [26]. Из указанных молекул в качестве наилучшей терапевтической мишени рассматривается пероксинитрит, который, в отличие от других активных форм кислорода и азота, более токсичен, легко пересекает клеточные мембраны, взаимодействует с наиболее важными биомолекулами и не имеет установленных физиологических функций

[27]. В исследованиях SAINT I и II получены противоречивые результаты в отношении эффективности скэвенджера (поглотителя) пероксинитрита — дисульфтона натрия [28].

Перспективно использование мочевой кислоты, являющейся конечным окислительным продуктом пуринового катаболизма и обеспечивающей две трети антиоксидантной емкости плазмы. Не проникая через ГЭБ, мочевая кислота тем не менее препятствует образованию свободных радикалов в цереброваскулярном эндотелии и служит мощным скэвенджером пероксинитрита [29]. В исследовании URICOICTUS (n=411) подтверждена безопасность комбинации мочевой кислоты и альтеплазы в первые 4,5 ч ИИ. Несмотря на то что эффективность мочевой кислоты в отношении исхода по mRS не была установлена, применение препарата сопряжено с меньшей частотой ранних экзакербаций, замедлением роста очага инфаркта и лучшим функциональным исходом у женщин, пациентов с гипергликемией, а также при проведении МТЭ в составе реперфузионной терапии [30, 31].

В Японии и Китае активно изучается другой скэвенджер свободных радикалов — эдаравон, комбинированное использование которого со стандартной терапией увеличивает число пациентов с отчетливым неврологическим улучшением, хотя вывод преждевременно считать окончательным [32]. По данным анализа регистра RESCUE-Japan, у пациентов с окклюзией магистральной артерии эдаравон эффективен в комбинации с ВТ, но не с МТЭ [33]. Недавний ретроспективный анализ национального японского регистра (>11 тыс. пациентов) указывает на то, что комбинация эдаравона, назначенного в первые два дня, и эндоваскулярного лечения может иметь перспективы использования [34]. Анализ результатов лечения 61 тыс. пациентов с ИИ в Японии показал, что назначение эдаравона ассоциировано с небольшим улучшением неврологических функций при всех типах ИИ, хотя клиническая значимость данного улучшения ограничена [35].

Противовоспалительная терапия

Имуноопосредованный воспалительный ответ, развивающийся при ИИ, важен в качестве терапевтической мишени, так как хорошо известно, что при ишемии мозга происходит высвобождение индукторов стерильного воспаления DAMPs (damage-associated molecular pattern), которые инициируют воспалительную реакцию, характеризующуюся инфильтрацией мозга иммунными клетками в соответствии с временным паттерном, регулируемым хемоаттрактантами и молекулами адгезии. Данный временной паттерн представлен последовательной активацией микроглии; привлечением нейтрофилов, усугубляющих оксидантный стресс и повреждение ГЭБ; активацией глиальных клеток и высвобождением медиаторов, способствующих дальнейшей инфильтрации нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами. Моноциты, макрофаги моноцитарного происхождения, дендритные клетки, естественные киллеры и лимфоциты регулируют постишемическое воспаление, при этом некоторые субпопуляции Т-клеток могут играть как благотворную, так и повреждающую роль.

Условно иммунный ответ при ИИ может быть разделен на три периода: 1) острая фаза (первые часы, утилизация погибших клеток резидентными иммунными клетками — микроглией/макрофагами и начало инфильтрации

лейкоцитами, преимущественно нейтрофилами); 2) подострая фаза (первые дни, разрешение воспаления); 3) поздняя фаза (дни и недели, репарация ткани астроцитами и микроглией, формирование глиального рубца) [36, 37].

В клинических исследованиях при ИИ оцениваются агенты, влияющие как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ: подавление активации микроглии, ингибирование миграции лейкоцитов и лимфоцитов, а также блокирование интерлейкиновых рецепторов [37].

Активированная микроглия поддерживает воспалительный статус за счет экспрессии провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ6, попадающих в кровоток и стимулирующих активацию эндотелиальных клеток, которая способствует роллингу лейкоцитов, адгезии и инфильтрации головного мозга [38]. Развитие системного воспаления маркирует худший клинический прогноз течения заболевания, однако предиктивная роль отдельных цитокинов остается не до конца изученной и противоречивой [39, 40]. Высокие уровни ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ10 при остром ИИ ассоциированы с выраженным неврологическим дефицитом, дисрегуляторными когнитивными нарушениями и функциональными ограничениями при выписке из стационара [41, 42].

Антагонист рецепторов ИЛ1 используется для лечения многих воспалительных заболеваний, в частности ревматоидного артрита, демонстрируя высокую эффективность и безопасность [43]. В исследовании Н.С. Emsley и соавт. (n=34) назначение антагониста рецепторов ИЛ1 было сопряжено с лучшим функциональным исходом через 3 мес у пациентов с корковым ИИ, что соответствует данным доклинических испытаний о снижении объема инфаркта мозга на 38% при назначении препарата [44, 45]. Во II фазе исследования SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke; n=80) удалось доказать, что подкожное введение антагониста рецепторов ИЛ1 снижает плазменную концентрацию С-реактивного белка и ИЛ6, хорошо переносится, но не влияет на результат по mRS, поэтому эффективность препарата требует дальнейшего подтверждения [46]. Перспективно направление иммунотерапии, основанное на переключении микроглии с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2) фенотип и достигаемое применением ИЛ4 или ИЛ33 [47]. В целом, однонаправленная цитокиновая терапия, по-видимому, недостаточна при ИИ по причине двойственной роли воспаления, поэтому новейшие стратегии основываются на модуляции активности нескольких цитокинов или более узком подходе, затрагивающем только часть сигнального каскада [48].

Миоциклин, антибиотик тетрациклинового ряда, оказывает противовоспалительное действие за счет подавления микроглии, апоптоза, экспрессии поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и матриксных металлопротеиназ. Из результатов небольших исследований следует, что препарат обладает хорошим профилем безопасности, снижает частоту геморрагических трансформаций на фоне введения альтеплазы и позволяет достичь лучшего функционального исхода ИИ [49–52]. В метаанализе четырех клинических исследований (n=201) подтверждено, что назначение миоциклина в первые 6–24 ч ИИ соотносится с меньшими значениями по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и mRS через 3 мес или при выписке [53].

Терапевтические стратегии, нацеленные на лимфоциты, считаются перспективными, так как применимы в отсроченной фазе повреждения и имеют широкое терапевтическое окно. Особое внимание исследователи уделяют регуляторным Т-лимфоцитам (T_{рег}), обладающим противовоспалительным и ограничивающим развитие заболевания действием. Однако, в силу того что T_{рег} присущи сложные функции в иммунном гомеостазе и патогенезе инсульта, результаты соответствующих стратегий зачастую противоположны [37].

Финголимод представляет собой высокоаффинный агонист для некоторых рецепторов сфингозин-1-фосфата, препятствующий выходу лимфоцитов из лимфатических узлов, что ограничивает лимфоцитарную инфильтрацию головного мозга и подавляет локальную активацию микроглии и макрофагов [54]. Препарат одобрен для использования при рассеянном склерозе. Эффективность иммуносупрессанта, заключающаяся в снижении числа циркулирующих лимфоцитов, уменьшении объема очага инфаркта, снижении частоты геморрагических трансформаций и нивелировании неврологического дефицита, показана в сочетании с альтеплазой в первые 4,5 ч ИИ (n=47) [55]. В исследовании с участием 23 пациентов получены данные, что иммуносупрессант повышает эффективность альтеплазы в терапевтическом окне 4,5–6 ч у пациентов с проксимальной окклюзией магистральных артерий и благоприятным перфузионным профилем путем улучшения антероградной реперфузии и ретроградного коллатерального кровотока [56]. В настоящее время проводится исследование FAMTAIS (II фаза), в котором оцениваются эффективность и безопасность финголимода в сочетании с альтеплазой при этапной реперфузионной терапии [57].

Другое направление иммунотерапии при ИИ основывается на подавлении трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Натализумаб, человеческие CD49d антитела, блокирующие $\alpha 4$ -интегрин, подавляет проникновение лейкоцитов в центральную нервную систему и одобрен для лечения рассеянного склероза. В исследовании ACTION (n=161) подтверждена безопасность препарата при применении в первые 9 ч ИИ (у 74% пациентов – в сочетании с альтеплазой), тем не менее конечная точка – замедление роста инфаркта мозга на 5-й день – не была достигнута, хотя натализумаб оказал положительное влияние на результат по mRS через 30 дней и на индекс Бартел через 90 дней [58].

Ряд патогенетически обоснованных направлений иммунотерапии (например, блокирование клеточных молекул адгезии, а также антинейтрофильные стратегии) оказались неэффективными. В целом, неуспех трансляции иммуномодулирующих подходов при ИИ в клиническую практику может объясняться существенными различиями между экспериментальными моделями и развитием заболевания у человека, а также вариабельностью иммунного ответа и индивидуальными особенностями доинсультного иммунного статуса. Наконец, воспалительный ответ после инсульта неотъемлем от процесса регенерации и, возможно, становится повреждающим лишь в определенных обстоятельствах, например при тяжелом ИИ или наличии сопутствующей патологии [37]. Для повышения эффективности противовоспалительной терапии ИИ необходимо более четкое понимание временной и пространственной динамики активности резидентных и привлеченных иммунных клеток. Несмотря

на гетерогенную роль, микроглия рассматривается в качестве наиболее перспективного объекта дальнейших исследований [48].

Немедикаментозные методы НТ

Немедикаментозные методы «заморозки пенумбры» основываются на двух базовых принципах: улучшении доставки кислорода в зону пенумбры путем усиления переноса кислорода и/или коллатерального кровообращения и снижении потребности ткани мозга в кислороде [21]. Первый подход реализуется путем *нормобарической гипероксии*, позволяющей повысить парциальное давление кислорода в пенумбре более чем в два раза [59]. Метод безопасен, но его эффективность, в частности в сочетании с реперфузионной терапией, остается не до конца установленной [60, 61]. В отношении улучшения коллатерального кровообращения исследовались такие методы, как опускание головного конца кровати, гиперволемиа, индуцированная гипертензия, эффективность которых не была подтверждена.

Дистанционное ишемическое кондиционирование (ДИК; remote ischemic conditioning) свое первое применение нашло в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. ДИК с наложением манжеты для измерения артериального давления на конечность эффективно защищает отдаленные ткани, в частности мозг, от пролонгированной ишемии (например, при ИИ) и ишемического/реперфузионного повреждения (например, при реваскуляризации). ДИК может применяться до (прекондиционирование), в течение (перкондиционирование) и после (посткондиционирование) ишемического события, причем все варианты обладают сопоставимой нейропротективной активностью [62]. Основная гипотеза, объясняющая эффективность ДИК, состоит в том, что транзиторное ишемическое/реперфузионное повреждение индуцирует высвобождение гуморальных факторов и местных биологически активных веществ (оксид азота, нитрит, аденозин и др.), которые активируют афферентные нейрональные и гуморальные пути. Это приводит к подавлению оксидантного повреждения и нейровоспаления и, в конечном итоге, сохраняет пенумбру, улучшает перфузию и препятствует нарушению целостности ГЭБ [63]. Кроме того, перкондиционирование при ишемии нижних конечностей может способствовать высвобождению сигнальных молекул, расширяющих лептоменингеальные анастомозы и улучшающих перфузию пенумбры. Наиболее распространен протокол, включающий три-пять циклов 5-минутной ишемии руки с 5-минутными реперфузионными перерывами между ними [62]. Из исследования K.D. Pougaard и соавт. [64] (n=443) стало известно, что сессия дистанционного ишемического перкондиционирования, осуществляемая во время транспортировки пациента в стационар в первые 4,5 ч (с дальнейшим проведением ВТ), не влияет на размер и рост очага, но обладает нейропротективным эффектом по данным анализа выживаемости ткани. В исследовании RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial; n=26) дистанционное ишемическое посткондиционирование позволило достичь более низкого значения NIHSS через 3 мес после ИИ [65]. Более эффективно ДИК с повторными сеансами. Впечатляющие результаты опубликованы R. Meng и соавт. [66] (n=68): у пациентов с манифестными интракраниальными стенозами проведение сеансов посткондиционирования (компрессия руки) два раза в день в течение 300 дней

снижает частоту повторного инсульта (7,9% против 26,7%) и улучшает функциональный исход через 3 мес. Последующее РКИ, проведенное на сходной популяции пациентов, подтвердило положительный результат [67]. Исследования, выполненные с включением пациентов, страдающих церебральной болезнью мелких сосудов [68] (n=17 и n=30), продемонстрировали, что повторные сеансы ДИК (два раза в день в течение года) приводят к снижению выраженности гиперинтенсивности белого вещества [69, 70]. Вследствие высокого риска систематических ошибок в перечисленных работах, по результатам метаанализа семи исследований (суммарно 735 пациентов), польза ДИК в профилактике и лечении ИИ остается недоказанной [62, 71].

На 5-й Конференции по инсульту Европейской консультантской организации доложены результаты исследования RESCUE (Remote Ischemic Conditioning in Acute Brain Infarction Study), которое проводилось во Франции и включало 188 пациентов с МРТ-подтвержденным каротидным ИИ в первые 6 ч заболевания, получавших реперфузионную терапию. Дистанционное ишемическое перкондиционирование заключалось в четырех циклах компрессии и декомпрессии бедра длительностью по 5 мин в первые 6 ч ИИ [72]. В исследовании не удалось достичь первичной конечной точки — различий в росте очага в первые 24 ч заболевания по данным DWI МРТ. Эффективность ДИК продолжает изучаться в нескольких РКИ (RECAST-2, REVISE-2, RESIST, REMOTE-CAT, REPOST и др.). Таким образом, ДИК безопасно и легко применимо в рутинной практике в составе реперфузионной терапии, но его эффективность требует дальнейших доказательств.

Управляемая гипотермия. В течение длительного времени терапевтическая гипотермия используется в качестве нейропротективного вмешательства при черепно-мозговой травме, глобальной ишемии после остановки кровообращения и гипоксически-ишемической энцефалопатии [73]. При ИИ умеренная глобальная гипотермия снижает потребность мозга в кислороде, подавляет воспалительный ответ и апоптоз при ИИ. Несмотря на осуществимость гипотермии у пациентов с ИИ (ICTuS и ICTuS-L), трансляция ее положительных эффектов, показанных в экспериментальных исследованиях, в клиническую практику столкнулась с рядом проблем, главные из которых: длительное время, требующееся на заморозку; плохая переносимость процедуры пожилыми пациентами и при наличии сопутствующих заболеваний; нежелательные системные эффекты (иммуносупрессия, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, повышение летальности); сложность сочетания с реперфузионной терапией [74, 75].

Нейростимуляция открывает новейшее направление НТ. Крылонебный ганглий осуществляет парасимпатическую иннервацию каротидного бассейна. Из экспериментальных исследований известно, что стимуляция крылонебного ганглия повышает коллатеральный кровоток, стабилизирует ГЭБ и уменьшает размер инфаркта мозга [76]. По результатам РКИ ImpACT-24B (n=1000), данная методика безопасна в первые 8–24 ч ИИ у пациентов без реперфузионной терапии, хотя и не обладает большей эффективностью в сравнении с фиктивной процедурой. При этом среди пациентов с корковым ИИ (52%) нейростимуляция сопряжена с достижением благоприятного функционального исхода [77].

Нейротрофическая терапия

В силу того что применение вариантов НТ, нацеленных лишь на одно патогенетическое звено ишемического каскада, не увенчались успехом в РКИ, более перспективным представляется мультимодальный подход, который включает компоненты, воздействующие на несколько взаимосвязанных патологических процессов. Одним из агентов, демонстрирующих мультимодальное действие, является Церебролизин – нейропептидный препарат, полученный из головного мозга свиньи, состоящий из нейропептидов с низкой молекулярной массой (<10 кДа) и свободных аминокислот. Нейропротективная активность Церебролизина обусловлена подавлением спектра патологических процессов: эксайтотоксичности, формирования свободных радикалов, активации микроглии и нейровоспаления, а также апоптоза. Кроме того, препарат обладает нейротрофическим действием за счет облегчения нейронального спраунтинга, улучшения выживаемости клеток и стимуляции нейрогенеза [78–80]. Данные эффекты реализуются в уменьшении объема инфаркта мозга и улучшении функционального восстановления в экспериментальных исследованиях с окклюзией средней мозговой артерии [81, 82]. В РКИ CASTA (n=1070) выявлена тенденция к улучшению функционального исхода и снижению летальности у пациентов с более тяжелым ИИ (NIHSS >12) при назначении Церебролизина в дозе 30 мл [83]. В исследовании CARS-1 (Cerebrolysin and Recovery After Stroke) назначение 30 мл Церебролизина в первые 24–72 ч среднетяжелого и тяжелого ИИ и далее в течение 21 дня позволило достичь лучшей функции руки и глобального статуса (на основании 12 шкал, в том числе mRS) через 3 мес [84, 85]. В идентичном по дизайну исследовании CARS-2 различий в первичном и вторичном исходе не было, что объясняется значительным улучшением функции руки в группе плацебо. Тем не менее метаанализ исследований CARS подтвердил наличие у Церебролизина значимого эффекта в отношении раннего улучшения неврологических функций [86].

В исследовании W. Lang и соавт. [87] (n=119) эффективность Церебролизина в дозе 30 мл в течение 10 дней оценивалась в комбинации с ВТ. Несмотря на то что различий в результате по mRS через 3 мес не отмечено, в группе комбинированного лечения было больше пациентов, у которых через 2, 5, 10 и 30 дней отмечалось снижение результата по NIHSS более чем на 6 баллов. В метаанализ N.M. Bornstein и соавт. [88] включено девять РКИ (n=1879) Церебролизина в раннем постинсультном периоде, в которых препарат применялся в дозе 30–50 мл в течение 10–21 дня с началом лечения в первые 72 ч. Анализ доказал эффективность Церебролизина в отношении результата по NIHSS на 30-й (21-й) день ИИ с NNT 7,7, а также результата по mRS через 3 мес у пациентов с умеренным или тяжелым ИИ. Таким образом, Церебролизин является безопасным мультимодальным нейропротективным и нейротрофическим препаратом, имеющим доказанную клиническую эффективность, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ИИ.

Заключение

В целом, можно заключить, что в эпоху активного развития реперфузионных методов лечения ИИ изменилось целеполагание НТ: она призвана расширить возможности применения и повысить эффективность ВТ и/или МТЭ, а также нивелировать их негативные реперфузионные эффекты. Основными мишенями для НТ остаются эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс и нейровоспаление. Ряд медикаментозных и немедикаментозных стратегий НТ демонстрируют обнадеживающие результаты в крупных клинических испытаниях: применение мочевиной кислоты, эдаравона, миноциклина, финголимода, Церебролизина, ДИК и стимуляция крылонебного ганглия. С учетом данных доклинических и клинических испытаний, оптимальным профилем безопасности и эффективности обладает Церебролизин, что, в совокупности с простой его применения в рутинной клинической практике, определяет ведущую позицию препарата в НТ при ИИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 (In Russ.)].
2. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355. Epub 2018 May 16.
3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4,5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):139-47. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0. Epub 2019 May 22.
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.
5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11.
6. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):768-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200. Epub 2018 Jan 24.
7. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Голосова ЮА, Шестаков ВВ. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;118(7):18-24. doi: 10.17116/jnevro20181187118 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Golosova YuA, Shestakov VV. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(7):18-24. doi: 10.17116/jnevro20181187118 (In Russ.)].

8. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2373-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644. Epub 2016 Aug 9.
9. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68-75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
[Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75 (In Russ.)].
10. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
[Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
11. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967-73. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24. Epub 2007 Feb 1.
12. Soares BP, Tong E, Hom J, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):e34-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766. Epub 2009 Nov 12.
13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. Review. *J Stroke*. 2018 May;20(2):197-207. doi: 10.5853/jos.2017.02901. Epub 2018 May 31.
14. Chamorro A, Blasco J, Lopez A, et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017 Sep 14;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y
15. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr 3;508(7494):55-60. doi: 10.1038/nature13165. Epub 2014 Mar 26.
16. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):758-67. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X
17. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):189-92. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f. Epub 2005 Jan 6.
18. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741
19. Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol*. 2018 Apr 23;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249. eCollection 2018.
20. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-81. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11.
21. Savitz SI, Baron JC, Yenari MA, et al. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3413-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017283. Epub 2017 Nov 16.
22. Manzanero S, Santoro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int*. 2013 Apr;62(5):712-8. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009. Epub 2012 Nov 29.
23. Tsai JP, Albers GW. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1433-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009268. Epub 2015 Apr 23.
24. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986 Feb;19(2):105-11. doi: 10.1002/ana.410190202
25. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):528-36. doi: 10.1056/NEJMoa1408827
26. Fukuyama N, Takizawa S, Ishida H, et al. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 Feb;18(2):123-9. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001
27. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
28. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al, for the SAINT II trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):562-71. doi: 10.1056/NEJMoa070240
29. Onetti Y, Dantas AP, Perez B, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):H862-74. doi: 10.1152/ajp-heart.00001.2015. Epub 2015 Jan 30.
30. Llull L, Laredo C, Renu A, et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2162-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009960. Epub 2015 Jul 9.
31. Amaro S, Llull L, Renu A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):775-83. doi: 10.1002/ana.24378. Epub 2015 Mar 13.
32. Feng S, Yang Q, Liu M, et al. Eदारavone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2
33. Miyaji Y, Yoshimura S, Sakai N, et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE – Japan Registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):241-7. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219. Epub 2015 Feb 20.
34. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, et al. Clinical Effects of Early Eदारavone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):652-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815
35. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of Eदारavone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1805-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351. Epub 2019 Jun 5.
36. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 5;8(7):401-10. doi: 10.1038/nrneurol.2012.98
37. Drieu A, Levard D, Vivien D, Rubio M. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. Review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jul 30;11:1756286418789854. doi: 10.1177/1756286418789854. eCollection 2018.
38. Perego C, Fumagalli S, De Simoni MG. Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 10;8:174. doi: 10.1186/1742-2094-8-174
39. Ramiro L, Simats A, Garcia-Berrococo T, Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Aug 6;11:1756286418789340. doi: 10.1177/1756286418789340. eCollection 2018.
40. Сергеева СП, Савин АА, Бреславич ИД и др. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):29-35. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-29-35
[Sergeeva SP, Savin AA, Breslavich ID, et al. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):29-35. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-29-35 (In Russ.)].

41. Кулеш АА, Куклина ЕМ, Шестаков ВВ. Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим, нейропсихологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Клиническая медицина*. 2016;94(9):657-62. [Kulesh AA, Kuklina YeM, Shestakov VV. The relationship between serum and liquor IL-1 β , IL-6, TNFA, IL-10 levels and clinical, cognitive and functional characteristics in acute ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(9):657-62 (In Russ.)].
42. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(4):304-12. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, et al. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304-12 (In Russ.)].
43. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23.
44. Banwell V, Sena ES, Macleod MR. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Jul-Aug 2009;18(4):269-76. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.009
45. Emsley HCA, Smith CJ, Georgiou RF, et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1366-72. doi: 10.1136/jnnp.2004.054882
46. Smith CJ, Hulme S, Vail A, et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018 May;49(5):1210-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020750. Epub 2018 Mar 22.
47. Liu X, Liu J, Zhao S, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):498-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012079. Epub 2016 Jan 5.
48. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. 2019 May;137(5):693-714. doi: 10.1007/s00401-018-1930-z. Epub 2018 Nov 27.
49. Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2633-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.618215. Epub 2011 Jul 7.
50. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, et al. Minocycline treatment in acute stroke: An open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1404-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000277487.04281.db
51. Kohler E, Prentice DA, Bates TR, et al. Intravenous minocycline in acute stroke: a randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2493-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000780. Epub 2013 Jul 18.
52. Padma Srivastava MV, Bhasin A, Bhatia R, et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: A single-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol India*. 2012 Jan-Feb;60(1):23-8. doi: 10.4103/0028-3886.93584
53. Sheng Z, Liu Y, Li H, et al. Efficacy of Minocycline in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Rodent and Clinical Studies. *Front Neurol*. 2018 Dec 20;9:1103. doi: 10.3389/fneur.2018.01103. eCollection 2018.
54. Liu J, Zhang C, Tao W, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist FTY720 (fingolimod) in animal models of stroke. *Int J Neurosci*. 2013 Mar;123(3):163-9. doi: 10.3109/00207454.2012.749255. Epub 2012 Dec 21.
55. Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation*. 2015 Sep 22;132(12):1104-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016371. Epub 2015 Jul 22.
56. Tian DC, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow. *Ann Neurol*. 2018 Nov;84(5):717-28. doi: 10.1002/ana.25352. Epub 2018 Nov 2.
57. Zhang S, Zhou Y, Zhang R, et al. Rationale and design of combination of an immune modulator Fingolimod with Alteplase bridging with Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (FAMTAIS) trial. *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(8):906-9. doi: 10.1177/1747493017710340. Epub 2017 Jun 1.
58. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Mar;16(3):217-26. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30357-X. Epub 2017 Feb 15.
59. Ejaz S, Emmrich JV, Sitnikov SL, et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):751-64. doi: 10.1093/brain/awv391. Epub 2016 Jan 14.
60. Padma MV, Bhasin A, Bhatia R, et al. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Oct;13(4):284-8. doi: 10.4103/0972-2327.74203
61. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):797-802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e. Epub 2005 Mar 10.
62. Landman TRJ, Schoon Y, Warle MC, et al. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1934-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494. Epub 2019 Jun 3.
63. Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G, et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*. 2015 Dec;11(12):698-710. doi: 10.1038/nrneurol.2015.223. Epub 2015 Nov 20.
64. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):159-67. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346. Epub 2013 Nov 7.
65. England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017 May;48(5):1412-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016429. Epub 2017 Mar 6.
66. Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1853-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a. Epub 2012 Oct 3.
67. Meng R, Ding Y, Asmaro K, et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics*. 2015 Jul;12(3):667-77. doi: 10.1007/s13311-015-0358-6
68. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4-17. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
69. Mi T, Yu F, Ji X, et al. The interventional effect of remote ischemic preconditioning on cerebral small vessel disease: a pilot randomized clinical trial. *Eur Neurol*. 2016;76(1-2):28-34. doi: 10.1159/000447536. Epub 2016 Jun 29.

70. Wang Y, Meng R, Song H, et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3064-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017691. Epub 2017 Oct 17.
71. Zhao W, Zhang J, Sadowsky M, et al. Remote Ischemic Conditioning for Preventing and Treating Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Jul 5;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2
72. Pico F, Rosso C, Meseguer E, et al. A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic per-conditioning during acute ischemic stroke: the REMote iSchemic Conditioning in acUtE BRAin INfarction study protocol. *Int J Stroke*. 2016 Oct;11(8):938-43. doi: 10.1177/1747493016660098. Epub 2016 Jul 19.
73. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Review. Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):302-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025. Epub 2017 Aug 19.
74. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. May-Jun 2005;14(3):107-14. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001
75. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final result Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2265-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295. Epub 2010 Aug 19.
76. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2108-17. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582. Epub 2019 May 23.
77. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT 24B): an international, randomised, double-blind, sham controlled, pivotal trial. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4. Epub 2019 May 24.
78. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018 Aug;18(8):681-7. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459. Epub 2018 Jul 18.
79. Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92-100. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100 [Gromova EA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):92-100. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100 (In Russ.)].
80. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):102-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107 [Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):102-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107 (In Russ.)].
81. Ren J, Sietsma D, Qiu S, et al. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):25-31.
82. Hanson LR, Liu XF, Ross TM, et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotect Neuroregen*. 2009;1:60-6.
83. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
84. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery after Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
85. Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):80-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86 [Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):80-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86 (In Russ.)].
86. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1761-9. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z. Epub 2017 Jul 13.
87. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rtPA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.
88. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018 Apr;39(4):629-40. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0. Epub 2017 Dec 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.11.2020/10.01.2021/15.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией EVER Pharma. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by EVER Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>