Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 86-92
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104186

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 86-92
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104186

Критерии эффективности реперфузионной и нейропротективной терапии ишемического инсульта

© В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА, А.Г. ГОГОЛЕВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Резюме

В несистематическом обзоре обсуждаются данные об эффективности и безопасности реперфузионной и нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. Анализируется влияние различных видов реперфузионной (тромболитическая терапия, механическая тромбоэкстракция) и нейропротективной терапии на летальность, тяжесть резидуального неврологического дефицита и степень инвалидизации. Реперфузионная терапия достоверно уменьшает выраженность резидуального неврологического дефицита и инвалидизации. Влияние реперфузионной терапии на летальность при ишемическом инсульте не столь однозначно: имеются данные об увеличении ранней летальности за счет геморрагических осложнений. Нейропротективная терапия в целом изучена значительно меньше, чем реперфузионная, но признана безопасной. Нейропротективная терапия (в частности, Церебролизин) может оказывать положительное влияние на резидуальный неврологический дефицит, тогда как показатели летальности не меняются.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, реперфузионная терапия, тромболитическая терапия, механическая тромбоэкстракция, нейропротективная терапия, Церебролизин, эффективность, летальность.*

Информация об авторах:
Захаров В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Вахнина Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
Гоголева А.Г. — https://orcid.org/0000-0003-3819-128X
Автор, ответственный за переписку: Захаров Владимир Владимирович — e-mail: zakharovenator@gmail.com

Как цитировать:
Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г. Критерии эффективности реперфузионной и нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):86–92. https://doi.org/10.17116/jnevro202112104186

The criteria for effectiveness of reperfusion therapy and neuroprotective therapy in ischemic stroke

© V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA, A.G. GOGOLEVA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia;

Abstract

The narrative review discusses the data on efficacy and safety of reperfusion therapy (RT) and neuroprotective therapy in ischemic stroke. The influence of therapy on mortality, residual neurologic deficit and disability is analyzed. It was shown that RT (thrombolysis or mechanical thromboextraction) leads to significant decrease of residual neurologic deficit or disability. The influence of RT on mortality is controversial. There is some evidence that RT can increase early mortality due to hemorrhagic complications. Neuroprotective therapy is much less studied in stroke but is recognized as safe. Neuroprotective therapy (i.e. cerebrolysin) can diminish residual neurologic deficit and disability, while it has no influence on mortality.

Keywords: *ischemic stroke, reperfusion therapy, thrombolysis, mechanical thromboextraction, neuroprotective therapy, cerebrolysin, efficacy, mortality.*

Information about the authors:
Zakharov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Vakhnina N.V. — https://orcid.org/0000-0002-0834-4030
Gogoleva A.G. — https://orcid.org/0000-0003-3819-128X
Corresponding author: Zakharov V.V. — e-mail: zakharovenator@gmail.com

To cite this article:
Zakharov VV, Vakhnina NV, Gogoleva AG. The criteria for effectiveness of reperfusion therapy and neuroprotective therapy in ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):86–92. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112104186

Несмотря на широкое использование методов первичной и вторичной профилактики, заболеваемость инсультом остается серьезной проблемой. В 2017 г. в России было зарегистрировано 455 053 новых случая инсульта (292 случая на 100 тыс. населения) [1]. Большинство из них составили пациенты с ишемическим инсультом (ИИ): 332 654 (или 222 случая на 100 тыс. населения) [1].

Основными задачами терапии в остром и восстановительном периодах ИИ являются:

— поддержка жизненно важных функций (базисная терапия);
— восстановление кровотока в ишемизированной зоне (реперфузия);
— повышение выживаемости нейронов в условиях ишемии (нейропротекция);
— оптимизация нейропластичности и нейрорепаративности процессов (реабилитация);
— снижение риска повторных ИИ (вторичная профилактика).

Реперфузионная терапия (РТ)

Важнейшим событием для пациентов с ИИ было доказательство эффективности и официальное одобрение в конце 1990-х годов методик РТ. В настоящее время частота тромболитической терапии (ТЛТ) при ИИ в Европе и Северной Америке составляет 5—15% [2]. В России методики ТЛТ активно внедряются в практику с 2008 г.: в 2013 г. в России ТЛТ была проведена приблизительно у 3% пациентов с ИИ [2]. В Москве за первые 6 мес 2018 г. ТЛТ выполнена у 18,7% больных с ИИ, поступивших в сосудистые центры в первые 4,5 ч заболевания [3].

Использование РТ для лечения ИИ базируется на общепризнанной модели развития очагового ишемического повреждения головного мозга. При острой окклюзии церебральной артерии большая часть нейронов ишемического очага («пенумбра», зона «ишемической полутени») находится в состоянии функционального паралича, но сохраняет жизнеспособность в течение 6—12 ч и более [4]. Восстановление локального кровотока в этот период может значительно уменьшить размер инфаркта и, следовательно, будет способствовать улучшению функционального исхода.

Более проблематично влияние РТ на летальность, которая зависит не только от размеров очага. На показатели смертности значительно влияют локализация очага, степень компенсации основного сосудистого заболевания, наличие коморбидности, развитие инфекционных и тромбоэмболических осложнений. Очевидно, что на данные факторы РТ существенно повлиять не может. Кроме того, следует учитывать риски геморрагических осложнений РТ.

Основными методами реперфузии при ИИ являются механическая тромбоэкстракция (МТЭ) и ТЛТ: внутривенная (системная) или внутриартериальная (селективная). В России и странах Евросоюза внутривенная ТЛТ с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена рекомендована для лечения ИИ в течение первых 4,5 ч после возникновения симптомов [5—7]. По данным международных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), системная ТЛТ, проведенная в указанное терапевтическое окно, способствует уменьшению выраженности резидуального неврологического дефицита [6, 7]. При этом наибольший эффект отмечается в первые 1,5 ч, а наименьший — в последние 1,5 ч [8]. Положительный эффект системной ТЛТ в отношении функционального исхода был показан для всех патогенетических подтипов ИИ, при умеренной или значительной исходной выраженности неврологической симптоматики [7].

Однако влияние системной ТЛТ на смертность при ИИ не столь однозначно. По данным систематического обзора K. Lees и соавт., внутривенная ТЛТ не влияет на риск летального исхода, если проводится в первые 4,5 ч, а при более позднем применении может приводить к некоторому увеличению смертности [8], которое связано с увеличением риска геморрагических осложнений [6]. Тем не менее, по общему признанию, ожидаемая польза от ТЛТ перевешивает связанные с ней риски. При анализе комбинированного показателя (смерть или инвалидизация) ТЛТ обеспечивает достоверно лучший исход [6].

Селективная ТЛТ подразумевает введение тромболитика под ангиографическим контролем непосредственно в окклюзированную артерию, что позволяет уменьшить используемую дозу препарата. Другим важным преимуществом метода является возможность расширить терапевтическое окно до 6—12 ч после появления симптомов [9, 10]. В ранних исследованиях с небольшим числом пациентов было показано, что проведение селективной ТЛТ приводит к достоверному улучшению функционального исхода по сравнению с плацебо при одновременном снижении летальности [11]. В более позднем метаанализе селективная ТЛТ продемонстрировала достоверное преимущество перед плацебо в отношении функционального исхода при отсутствии значимого влияния на летальность и повышении риска геморрагических осложнений [12]. При сравнении эффективности и безопасности системной и селективной ТЛТ достоверных отличий обнаружено не было [12]. Поэтому системная ТЛТ в большинстве случаев является более предпочтительной как технически более простой и лучше изученный метод, однако селективная ТЛТ имеет несомненные преимущества при выходе за пределы 4,5-часового терапевтического окна или при неэффективности системной ТЛТ [2].

Методики МТЭ в острейшем периоде ИИ признаются рядом авторов более эффективными по сравнению с селективной ТЛТ [2, 13]. МТЭ проводится в условиях рентгеновской операционной под ангиографическим контролем с помощью различных устройств. Если при поражении крупной артерии системная ТЛТ приводит к успешной реканализации лишь в 10% случаев, то при комбинации ТЛТ с МТЭ — в 88% [14, 15]. В 2010—2015 гг. было проведено 5 крупных международных РКИ, где изучали МТЭ в сочетании с системной ТЛТ [16]. Такая комбинация способствовала более выраженному регрессу резидуального неврологического дефицита и степени инвалидизации. В одном из исследований в группе применения МТЭ и ТЛТ отмечалось также снижение ранней смертности (10,4% против 19%), хотя в других работах достоверных различий по смертности или риску геморрагических осложнений между группами системной ТЛТ и комбинации МТЭ и ТЛТ не наблюдалось [16].

Следует подчеркнуть, что положительный эффект ТЛТ, которая является общепризнанным методом лечения ИИ, выражается, прежде всего, в уменьшении тяжести резидуального неврологического дефицита (инвалидизации). При этом данные о влиянии ТЛТ на летальность неоднозначны. В метаанализ J. Wardlaw и соавт. [6] были включены 27 РКИ, где при ИИ использовали системную или селективную ТЛТ (n= 10 187). В качестве первичной конечной точки был выбран комбинированный показатель — доля пациентов с неблагоприятным исходом (смерть или инва-

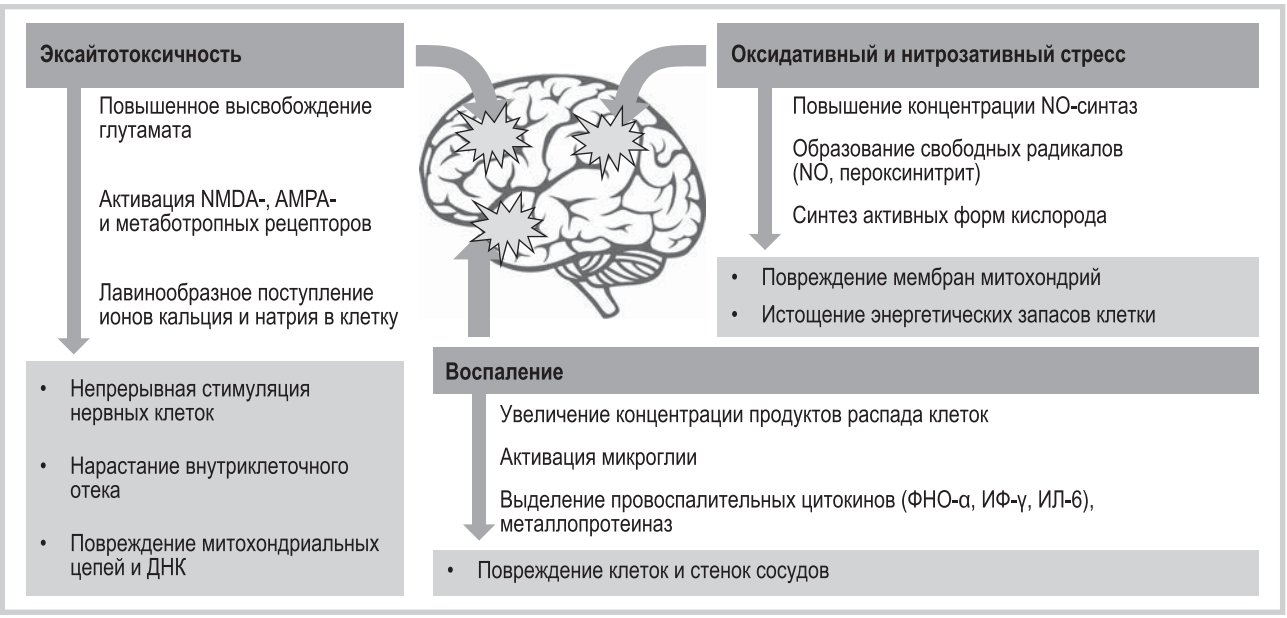


Схема ишемического каскада.
ФНО-α — фактор α некроза опухоли, ИФ-g — интерферон-g, ИЛ-6 — интерлейкин-6, NMDA-рецептор — рецептор N-метил-D-аспартата, AMPA-рецептор — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты.

The ischemic cascade.
TNF-α — tumor necrosis factor, ИФ-g — interferon-g, ИЛ-6 — interleukin-6, NMDA—receptor —receptor N-methyl-D-aspartate, AMPA-receptor —receptor — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionic acid.

лидизация — оценка по mRS 3—6 баллов). ТЛТ была признана эффективной при ИИ, так как она достоверно снижала риск неблагоприятного исхода по сравнению с плацебо: ОР 0,85, 95% ДИ 0,78—0,93. Однако при этом ТЛТ достоверно и значительно увеличивала риск симптомного внутричерепного кровоизлияния (ОР 3,75, 95% ДИ 3,11—4,51) и риск ранней (в первые 10 сут) смерти (ОР 1,69, 95% ДИ 1,44—1,98). Вследствие этого в группе ТЛТ была достоверно выше общая смертность в течение 3—6 мес после ИИ (ОР 1,18, 95% ДИ 1,06—1,30) [6].

Ишемический каскад и концепция нейропротективной терапии (НПТ)

Идея НПТ заключается в медикаментозном повышении устойчивости нейронов к повреждающему действию ишемии в острейшем периоде ИИ. Для этого необходимо воздействовать на молекулярные механизмы ишемически-гипоксического повреждения клеток, известные как «ишемический каскад» **(см. рисунок)**. Гибель нейронов в условиях ишемии может наступать в результате некроза или апоптоза, при этом решающим фактором служит уровень клеточного энергетического резерва (АТФ). Апоптоз невозможен в условиях крайнего дефицита энергии, поэтому при полном или почти полном прекращении кровотока клетки подвергаются некрозу [17]. Концентрация АТФ снижается на 75% в ядерной зоне инфаркта, тогда как в зоне пенумбры — до 50—70% от нормы [18]. По мере истощения энергетических запасов области пенумбры в ней также увеличивается процент ткани, подвергшейся некрозу [17].

В первые минуты после окклюзии артерии происходит выброс возбуждающих медиаторов в синаптическую щель (эксайтотоксичность). Под их воздействием активируются глутаматные NMDA-, AMPA- и метаботропные рецепторы, приводя к поступлению ионов кальция и натрия в цитоплазму [19]. Вместе с натрием через мембрану проникает вода (цитотоксический отек). Избыточный уровень кальция приводит к повреждению митохондриальных транспортных цепей, белков, липидов и ДНК [20, 21]. При повреждении генетического материала клетки запускается программа апоптоза, но также активируются ДНК-репаразы, которые в попытке устранить повреждения ДНК расходуют остаточные энергетические резервы [22]. Следствием активации NMDA-рецепторов становится увеличение активности синтазы оксида азота (NO), образование NO и других свободных радикалов, повреждающих нейронные мембраны [22, 23].

Нарушение целостности мембраны и поступление продуктов распада клеток в межклеточное пространство сопровождается реакцией воспаления с увеличением притока крови в зону ишемии. При этом в пораженную область поступают кислород и глюкоза, но также ионы кальция и активированные лейкоциты, выделяющие цитокины [24, 25]. Сосудорасширяющее действие NO может приводить к усугублению локальной ишемии вследствие эффекта обкрадывания [22, 23].

Ишемический каскад разворачивается не одномоментно: эксайтотоксичность развивается в первые минуты после ИИ и достигает пика в течение нескольких часов, тогда как оксидативный, нитрозативный стресс и воспаление начинают проявляться в первые часы и поддерживаются на высоком уровне в течение нескольких дней [13, 26]. Таким образом, потенциальными мишенями НПТ могут быть активация NMDA-рецепторов, внутриклеточное накопление ионов натрия и кальция, внутриклеточный отек, перекисное окисление липидов, локальное воспаление.

Ожидается, что главным результатом НПТ может быть увеличение терапевтического окна для РТ, уменьшение размеров ишемического очага и резидуального неврологического дефицита. НПТ могла бы также снизить выра-

женность «реперфузионной травмы», связанной с тем, что при восстановлении кровотока может произойти повторный запуск элементов ишемического каскада вследствие дополнительного поступления в ишемический очаг продуктов окислительного стресса и воспаления [27].

Исследования нейропротекторов при ИИ

Эффективность НПТ при ИИ активно изучается. Существует ряд нейропротекторов, которые показали хорошие результаты в доклинических исследованиях [28]. Наиболее часто обсуждаются в качестве перспективных для клинического применения блокаторы NMDA-рецепторов, антиоксиданты, мембранопротекторы и нейротрофические препараты.

Магния сульфат

Ионы магния являются физиологическим регулятором проницаемости мембранных каналов: они закрывают NMDA-связанные каналы, уменьшая вход в клетку натрия и кальция, а также снижая степень цитотоксического отека. В некоторых клинических работах продемонстрирован положительный эффект магния сульфата в острейшем периоде ИИ на резидуальную неврологическую симптоматику [29, 30]. Однако в исследовании IMAGES сульфат магния при назначении в первые 12 ч ИИ достоверно не изменил показатели смертности или инвалидизации [31]. В исследовании FAST-MAG препарат вводился парамедиками на догоспитальном этапе в течение 2 ч после развития ИИ, а по прибытию в больницу начиналась 24-часовая инфузионная терапия. Было показано, что сульфат магния безопасен, но не улучшает функциональный исход к 90-му дню [32]. В метаанализе не удалось показать существенных различий между сульфатом магния и плацебо по показателям mRS и летальности [28].

Эдаравон

Эдаравон — антиоксидант, одобренный к применению у пациентов с ИИ в Японии. В одном из исследований введение эдаравона в/в в дозе 30 мг 2 раза в день в течение 3 или 10—14 дней достоверно снижало выраженность резидуальных двигательных нарушений [33]. В сравнительном РКИ у пациентов с ИИ было показано, что эдаравон имеет преимущество перед цитиколином (оценка по mRS и NIHSS) [34].

Цитиколин

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является аналогом эндогенного прекурсора фосфолипидов клеточных мембран. По данным метаанализа [35], назначение цитиколина в первые 24 ч после появления симптомов пациентам, не получавшим ТЛТ, было ассоциировано с большей частотой благоприятного функционального исхода. Однако в крупном РКИ (n=2298) на 90-й день наблюдения не определялось различий по функциональному исходу между группами цитиколина и плацебо [36].

Церебролизин

Церебролизин представляет собой гидролизат головного мозга свиньи, который содержит низкомолекулярные фрагменты нейротрофических факторов и свободные аминокислоты. Пептидные соединения Церебролизина имеют низкую молекулярную массу (<10 кДа) и свободно проникают через гематоэнцефалический барьер, моделируя действие эндогенных биологически активных пептидов. В результате Церебролизин оказывает мультимодальные нейропротективные и нейротрофические эффекты.

В составе Церебролизина присутствуют фрагменты и аналоги цилиарного и глиального нейротрофических факторов, а также инсулинодобных факторов роста, которые на молекулярном уровне управляют процессами дифференцировки нейронов и глии, обеспечивают долговременную консолидацию следа памяти [37]. Кроме того, в составе Церебролизина определяются энкефалины, нейропептиды, орексины и галанин. Эти молекулы участвуют в регуляции функционирования гипоталамуса, реакций на боль и стресс, цикла сон—бодрствование. До 85% состава Церебролизина образуют свободные аминокислоты и микроэлементы. Препарат проходит строгую процедуру стандартизации по концентрации 16 важнейших для нервной системы аминокислот. В совокупности они оказывают антиоксидантный и мембранопротективный эффект, уменьшают эксайтотоксичность, способствуют оптимизации синаптической передачи [38—40].

Церебролизин обладает не только нейропротективным, но и нейротрофическим эффектом, стимулируя нейропластичность и нейрогенез. При применении Церебролизина количество новых нейронов в субвентрикулярной области головного мозга животных с экспериментальной церебральной ишемией увеличивалось на 30% и более [41]. Эти факты дали основания для использования Церебролизина в остром и восстановительном периодах ИИ.

Эффективность и безопасность применения Церебролизина в остром и раннем восстановительном периодах ИИ были продемонстрированы в целом ряде крупных РКИ **(см. таблицу)** [42—51]. В исследовании Cere-Lyse у пациентов основной группы использовалась комбинация Церебролизина с системной ТЛТ, а в группе сравнения — ТЛТ и плацебо [46]. В некоторых других работах также допускалось проведение системной ТЛТ при наличии показаний [45, 48—50]. В итоге добавление внутривенных инфузий Церебролизина в общепринятую схему лечения пациентов с ИИ приводило к достоверно более выраженному регрессу двигательных, речевых и когнитивных нарушений [48, 49]. Важно подчеркнуть, что положительный эффект Церебролизина достигает статистической значимости уже в конце 1-й недели терапии [45, 46], что создает предпосылки для более эффективной ранней реабилитации. В некоторых работах было также продемонстрировано, что использование Церебролизина в остром периоде ИИ ассоциировано с большим регрессом размеров ишемического очага [42, 43].

Влияние Церебролизина на функциональное восстановление после ИИ при раннем (в первые 72 ч) добавлении препарата к стандартной терапии инсульта оценивалось в метаанализе N. Bornstein и соавт. [52]. В данный метаанализ было включено 9 РКИ. В них суммарно участвовали 1879 пациентов из следующих стран: Австрия, Венгрия, Гонконг, Иран, Китай, Мьянма, Россия, Словакия, Словения, Хорватия, Чехия и Южная Корея. Результаты исследований были опубликованы в период 2004—2017 г. Таким образом, использование Церебролизина в остром периоде ИИ базируется на репрезентативной и серьезной в методическом отношении доказательной базе.

При оценке динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS было обнаружено достоверное (p< 0,0001) преимущество Церебролизина по сравнению с группой плацебо к концу 1-го месяца терапии. Показатели безопасности, включая летальность, были сопоставимы с группой пла-

РКИ церебролизина в остром периоде ИИ
Randomized controlled trials of Cerebrolysin in acute ischemic stroke

Источник литературы	Число пациентов	Режим введения Церебролизина	Конечные точки	Результаты
В.И. Скворцова и соавт. [42]	60	В/в по 10 мл или 50 мл, №10	Размер инфаркта на 30-й день	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p<0,05)
Н.А. Шамалов и соавт. [43]	47	В/в по 50 мл, №10	Размер инфаркта и оценка по NIHSS на 30-й день	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p<0,05)
K. Gharagozli и соавт. [44]	100	В/в по 30 мл, №7, далее по 10 мл №15	Оценка по NIHSS на 30-й день	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p=0,005)
W. Heiss и соавт. [45]	1070	В/в по 30 мл №10	Оценка по NIHSS, mRS, индексу Бартел на 90-й день	Тенденция к преимуществу Церебролизина у пациентов с умеренным/тяжелым инсультом (NIHSS>12 баллов)
W. Lang и соавт. [46]	119	В/в по 30 мл №10	Оценка по mRS, NIHSS, индексу Бартел; доля респондеров по NIHSS*	Достоверно большая доля респондеров по NIHSS в дни 2, 5, 10, 30 в группе Церебролизина
M. Amiri-Nikpour и соавт. [47]	46	В/в по 30 мл №10	Оценка по NIHSS на 30, 60 и 90-й дни	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p=0,001)
D. Muresanu и соавт. [48]	208	В/в по 30 мл №21	ARAT	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p<0,0001)
A. Guekht и соавт. [49]	240	В/в по 30 мл №21	ARAT	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p<0,0001)
L. Xue и соавт. [50]**	84	В/в по 30 мл №10	Оценка по NIHSS и индексу Бартел на 30-й день	Различия в пользу Церебролизина достоверны (p<0,05)
G. Ladurner и соавт. [51]	146	В/в по 50 мл №21	Короткий синдромальный тест, индекс Бартел, Канадская неврологическая шкала	Достоверное улучшение когнитивных функций по Короткому синдромальному тесту в группе Церебролизина

Примечание. В/в — внутривенно; ARAT — Action Research Arm Test (Тест двигательных функций руки); mRS (modified Rankin Scale) — модифицированная шкала Рэнкина; * — улучшение по шкале NIHSS ⩾6 баллов или оценка 0 или 1 балл; ** — все исследования были двойные слепые с группой плацебо, кроме исследования L. Xue и соавт. [50], где использовался активный контроль (DL-3-*n*-бутилфталид).
Note. ARAT — Action Research Arm Test; mRS — modified Rankin Scale; * — improvement on the NIHSS scale ⩾6 points or a score of 0 or 1 point; ** — all studies were double-blind with a placebo group, except for the L. Xue et al. [50], where active control was used (DL-3-*n*-butylphthalide).

цебо. Авторами был выполнен субанализ эффективности терапии в подгруппе пациентов с исходно умеренным или тяжелым неврологическим дефицитом (NIHSS >12 баллов). В этой подгруппе пациенты, получавшие Церебролизин, на 90-й день наблюдения имели достоверное преимущество перед группой стандартной терапии при оценке по mRS (p=0,0118) [52].

В 2020 г. был опубликован еще один систематический обзор [53], в котором были проанализированы эффективность и безопасность Церебролизина при добавлении в схему лечения в остром периоде ИИ. В этот систематический обзор включали РКИ, где у больных с ИИ сравнивали 2 вмешательства: 1) стандартную терапию и Церебролизин; 2) стандартную терапию и плацебо или только стандартную терапию. В результате поиска и селекции по выбранным в данной работе критериям авторы обнаружили 7 РКИ. К сожалению, авторы обзора [53] в качестве первичной конечной точки (главного показателя эффективности) взяли влияние терапии на общую смертность от любых причин. Однако как реперфузионная, так и нейропротективная терапия влияет на уменьшение ишемического повреждения мозга. Поэтому главным критерием эффективности специфической (реперфузионной и/или нейропротективной) терапии ИИ должен быть резидуальный неврологический дефицит или степень инвалидизации. Было установлено, что лечение Церебролизином при добавлении к стандартной терапии не оказало значимого влияния на летальность по сравнению с контрольной группой: ОР составило 0,90; 95% ДИ — 0,61—1,32 [53].

Заключение

Неоспоримо доказана эффективность РТ (прежде всего, ТЛТ) у пациентов с ИИ в отношении отдаленного прогноза (неврологического дефицита и инвалидизации). В целом ряде исследований высокого качества терапия Церебролизином при ИИ продемонстрировала свою высокую безопасность и эффективность на фоне стандартной терапии (в том числе реперфузионной). Поэтому следует считать целесообразным использование при ИИ НПТ, а именно Церебролизина как препарата с мультимодальным действием и серьезной доказательной базой в отношении улучшения функционального исхода ИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. *Заболеваемость всего населения России в 2017 г.* Статистические материалы.
Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *The incidence of entire population in Russia in 2017.* Statistical materials. (In Russ.).
https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god
2. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(Спецвыпуск 2):15-21.
Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):15-21. (In Russ.).
3. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.А. и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018;118(12):4-14.
Gusev EI, Martynov MYu, Yasamanova AA, et al. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. Special ISSUES.* 2018;118(12):4-14. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181181224
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Изд-во «Медицина»; 2001.
Gusev EI, Scvorzova VI. *Ischemia golovnogo mozga.* M.: Medicine; 2001. (In Russ.).
5. Алашеев А.М., Белкин А.А., Вознюк И.А. и др. *Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом.* Утверждены решением президиума Всероссийского общества неврологов. М. 2015.
Alasheev AM, Belkin AA, Voznyuk IA, et al. *Clinical guidelines for thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke.* M. 2015. (In Russ.).
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD000213. Published 2014 Jul 29.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3
7. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein R. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA.* 2015;313:14:1451-1462.
https://doi.org/10.1001/jama.2015.3058
8. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Hacke W. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet.* 2010;375(9727):1695-1703.
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60491-6
9. Пизова Н.В. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;3:55-59.
Pizova NV. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;3:55-59. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2342
10. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;31(3):54-57.
Shamalov NA. Reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy.* 2014;31(3):54-57. (In Russ.).
11. Lisboa RS, Jovanovic BD, Albert MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial trombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:2866-2871.
https://doi.org/10.1161/01.STR.0000038987.62325.14
12. Nam J, Jing H, O'Reilly D. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2015;10(1):13-22. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23294872.
https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00914.x
13. Кулеш А.А. Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Совет.* 2020;11:82-91.
Kulesh AA. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;11:82-91. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-82-91
14. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Stroke.* 2018;49:2325.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019261
15. Goyal M, Demchuk AM, Bijoy KM, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019- 30.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905
16. Powers WJ, Derdain CP, Biler J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focus Update of 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:3024-3039.
https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074
17. Ueda H, Fujita R. Cell death mode switch from necrosis to apoptosis in brain. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(7):950.
https://doi.org/10.1248/bpb.27.950
18. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1431.
https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1431
19. Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Molecular Brain.* 2018;11:15.
https://doi.org/10.1186/s13041-018-0357-8
20. Caplan LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier; Philadelphia: 2009. *Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke.* p. 22.
21. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157-188.
https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
22. Hannan MA, Dash R, Sohag AAM, Haque MN, Moon IS. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:116.
https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00116
23. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):869-881.
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9
24. Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications. *Arch Neurol.* 2012;69(5):576.
https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3590
25. Kollikowski AM, Schuhmann MK, Nieswandt B, et al. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol.* 2020;87(3):466.
https://doi.org/10.1002/ana.25665
26. Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol.* 2018;9:249.
https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00249
27. Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, Sanderson TH. Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia reperfusion injury. *Mol Neurobiol.* 2018;55:2547-64.
https://doi.org/10.1007/s12035-017-0503-9
28. Luxitaa G, Satyanarayana CRU, Kumar SS, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke — A Reality Check. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2539-2547.
https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041
29. Lampl Y, Gilad R, Geva D, et al. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(1):11-15.
https://doi.org/10.1097/00002826-200101000-00003
30. Afshari D, Moradian N, Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(4):400-404.
https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.06.001
31. Muir KW, Lees KR, Ford I, et al. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9407):439-445.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15490-1
32. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(6):528-536.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408827
33. Naritomi H, Moriwaki H, Metoki N, et al. Effects of edaravone on muscle atrophy and locomotor function in patients with ischemic stroke: a randomized controlled pilot study. *Drugs RD.* 2010;10(3):155-163.
https://doi.org/10.2165/11586550-000000000-00000
34. Mitta M, Goel D, Bansal KK, et al. Edaravone — citicoline comparative study in acute ischemic stroke (ECCS-AIS). *J Assoc Physicians India.* 2012;60:36-38.
35. Secades JJ, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized,

Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984-1996. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010

36. Dávalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9839):349-357. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60813-7

37. Chen H, Tung YC, Li B, et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging.* 2007;28(8):1148-11623. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036

38. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Тихонова О.В. Олигопептидная мембранная фракция Церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2006;7:68-70.
Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tikhonova OV. Oligopeptide membrane fraction of Cerebrolysine. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;7:68-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908175

39. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуски)*. 2014;114(3):43-50.
Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova (Sp)*. 2014;114(3):43-50. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-36-45

40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. О сравнительных экспериментальных исследованиях нейротрофических препаратов на основе гидролизатов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119:10:134-140.
Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaia LV, et al. On comparative studies of neurotrophic preparations based on brain hydrolysates. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10):134-140. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101134

41. Zhang C, Chop M, Cui Y, et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2010;88:3275-3281. https://doi.org/10.1002/jnr.22495

42. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью изучения эффективности и безопасности Церебролизина при остром ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;11:51-55.
Skvortsova VI, Stakhovskaia LV, Gubskiĭ LV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2004;(suppl 11):51-55. (In Russ.). PMID: 15559222.

43. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Буренчев Д.В. и др. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110:12(2):34-37.
Shamalov NA, Stakhovskaia LV, Burenchev DV, et al. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12 Pt 2):34-37. (In Russ.). PMID: 21626816.

44. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, Akbari N, Muresanu DF, Vester J, Winter S, Moessler H. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J Med Life.* 2017;10(3):153-160.

45. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia. *Stroke.* 2012;43(3):630-636. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537

46. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial about Safety and Efficacy of Combined Treatment with Alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in Acute Ischaemic Hemispheric Stroke. *International Journal of Stroke*. 2013;8(2):95-104. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x

47. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2299. https://doi.org/10.2147/NDT.S75304

48. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016;47(1):151-159. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416

49. Guekht A, Heiss D, Gusev E, Vester J, Doppler E, Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci.* 2015;357:e103. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.336

50. Xue LX, Zhang T, Zhao YW, Geng Z, Chen JJ, Chen H. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):2015-2020. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3139

51. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transmission*. 2005;112(3):415-428. https://doi.org/10.1007/s00702-004-0248-2

52. 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;39(4):629-640. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0

53. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CHV. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;7:CD007026. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub6

Поступила 11.02.2021
Received 11.02.2021
Принята к печати 04.03.2021
Accepted04.03.2021