

Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта

А.А. Кулеш, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2

Резюме

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении острого ишемического инсульта. С учетом тенденции к увеличению доли пациентов, которым проводится внутривенный тромболитизис и/или механическая тромбэкстракция, оправдан вопрос: осталось ли место для нейропротективной терапии (НТ) в эпоху активного внедрения реперфузионного лечения?

В обзоре 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 и нитрозативного стресса. Обсуждена клиническая эффективность сульфата магния, мочевой кислоты и эдаравона. Охарактеризованы немедикаментозные методы нейропротекции, в числе которых дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия и нейростимуляция. Обсуждена НТ в ситуации невозможности обеспечения церебральной реперфузии. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, посвященных цитиколину. Приведен клинический случай, иллюстрирующий ведение пациента, у которого в силу течения заболевания проведение реперфузионной терапии было неосуществимо.

В эпоху активного развития реперфузионных методов лечения ишемического инсульта изменилось целеполагание НТ: она призвана расширить возможности применения и повысить эффективность внутривенного тромболитизиса и/или механической тромбэкстракции, а также нивелировать их негативные реперфузионные эффекты. Основными мишенями для НТ остаются эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс. С другой стороны, реальная клиническая ситуация, связанная с низкой частотой применения реперфузионных технологий в нашей стране, диктует необходимость применения нейропротекторов, эффективных у данной категории пациентов. В этом отношении назначение цитиколина увеличивает шансы на восстановление функциональной независимости. Наиболее эффективно применение препарата начиная с первого дня заболевания в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 4–6 нед. с дальнейшим длительным пероральным приемом в дозе 1000 мг/сут.

Ключевые слова: инсульт, эксайтотоксичность, оксидантный стресс, нейропротекция, дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия, нейростимуляция, цитиколин

Для цитирования: Кулеш А.А. Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2020;(11):82–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-82-91.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke

Aleksey A. Kulesh, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia
City Clinical Hospital No. 4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

Abstract

In recent years, significant successes have been achieved in the treatment of acute ischemic stroke. Given the trend towards an increase in the proportion of patients undergoing intravenous thrombolysis and / or mechanical thrombectomy, the question justifies: is there place for neuroprotective therapy (NT) in the era of active introduction of reperfusion treatment?

The review discusses the main mechanisms of brain damage in ischemia / reperfusion and the leading neuroprotective strategies studied in clinical trials. Neuroprotective approaches to suppress excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress are presented. The clinical efficacy of magnesium sulfate, uric acid, and edaravone is discussed. Non-pharmacological methods of neuroprotection have been characterized, including remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia and neurostimulation. NT in a situation of impossibility of cerebral reperfusion is discussed. The results of randomized clinical trials and meta-analyses on citicoline (ceraxon) are analyzed. A clinical case is presented illustrating the management of a patient for whom reperfusion therapy was not feasible due to the course of the disease.

In the era of the active development of reperfusion methods for the treatment of ischemic stroke, the goal-setting of NT has changed: it is intended to expand the possibilities of application and increase the effectiveness of intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy, as well as neutralize their negative reperfusion effects. The main targets for NT remain excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress. On the other hand, the real clinical situation associated with the low frequency of reperfusion technology in our country necessitates the use of neuroprotectors effective in this category of patients. In this regard, the administration of ceraxon increases the chances of achieving functional independence. The most effective use of the drug from the first day of the disease at a dose of 2000 mg per day intravenously for at least 4-6 weeks with further long-term oral administration at a dose of 1000 mg per day.

Keywords: stroke, excitotoxicity, oxidative stress, neuroprotection, remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia, neurostimulation, citicoline

For citation: Kulesh A.A. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):82–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-82-91.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

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» приходится 20,1% смертей в группе цереброваскулярных болезней для мужчин и 19,2% смертей для 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 доказана 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 КТ- или МРТ-перфузионного исследования [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 симптомных, и реперфузионного повреждения; и в-четвертых, несмотря на достижение благоприятного функционального исхода по модифици-

рованной шкале Рэнкин (mRS), у ряда пациентов остаются и/или прогрессируют когнитивные, эмоциональные расстройства и снижается качество жизни [9, 10].

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Ведущей целью лечения ИИ считается реканализация заинтересованной 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 по 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 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 перicyтами 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 ТЭ.

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 [18]. Составляющие ишемического каскада разворачиваются неединовременно: 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 РКИ (отсрочка до 48 ч и более), 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, а также (6) эффективность в ситуации, когда реперфузионная терапия не может быть проведена. Последняя задача особенно актуальна для нашей страны, где частота выполнения ВТ и тем более МТЭ остается низкой.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ, ОКСИДАНТНЫЙ И НИТРОЗАТИВНЫЙ СТРЕСС

В процессе 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, некомпенсируемых естественным антиоксидантным резервом, что приводит к реперфузионному повреждению [22]. Для данного феномена свойственна сверхэкспрессия провоспалительных генов микроциркуляторного русла, активация эндотелия (обладающего провоспалительным и прокоагуляционным потенциалом), нарушение целостности 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 эффективности 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 скэвнджера (поглотителя) пероксинитрита – дисульфената 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 пероксинтриа [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, назначенная в первые 2 дня, и эндоваскулярное лечение могут 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].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

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 [36]. Метод безопасен, но его эффективность, в частности в сочетании в реперфузионной терапией, остается до конца не установленной [37, 38]. В отношении улучшения коллатерального кровообращения исследовались такие методы, как опускание головного конца кровати, гипертония, индуцированная гипертензия, эффективность которых не была подтверждена.

Дистанционное ишемическое кондиционирование. Дистанционное ишемическое кондиционирование (remote ischemic conditioning) (ДИК) свое первое применение нашло в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. ДИК с наложением манжеты для измерения АД на конечность эффективно защищает отдаленные ткани, в частности мозг, от пролонгированной ишемии (например, при ИИ) и ишемического/реперфузионного повреждения

(например, при ревазуляризации). ДИК может применяться до (прекондиционирование), в течение (перкондиционирование) и после (посткондиционирование) ишемического события, причем все варианты обладают сопоставимой нейропротективной активностью [39]. Основная гипотеза, объясняющая эффективность ДИК, состоит в том, что транзитное ишемическое/реперфузионное повреждение индуцирует высвобождение гуморальных факторов и местных биологически активных веществ (NO, 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 [40]. Кроме того, перкондиционирование при ишемии нижних конечностей может способствовать высвобождению сигнальных молекул, расширяющих лептоменингеальные анастомозы и улучшающих перфузию пенумбры. Наиболее распространен протокол, включающий 3–5 циклов 5-минутной ишемии руки с 5-минутными реперфузионными перерывами между ними [39]. Из исследования K.D. Hougaard et al. (n = 443) стало известно, что сессия дистанционного ишемического перкондиционирования, осуществленная во время транспортировки пациента в стационар в первые 4,5 ч (с наименьшим проведением ВТ), не влияет на размер и рост очага, но обладает нейропротективным эффектом по данным анализа выживаемости ткани [41]. 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 [42]. Более эффективно ДИК с повторными сеансами. Впечатляющие результаты опубликованы в 2012 г. R. Meng et al. (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% vs 26,7%) и улучшает функциональный исход через 3 мес. [43]. Последующее РКИ, проведенное на схожей популяции пациентов, подтвердило положительный результат [44]. Исследования, выполненные с включением пациентов, страдающих церебральной болезнью мелких сосудов [45] (n = 17 и n = 30), продемонстрировали, что повторные сеансы ДИК (два раза в день в течение года) приводят к снижению выраженности гиперинтенсивности белого вещества [46, 47]. Вследствие высокого риска систематических ошибок в перечисленных работах по результатам метаанализа 7 исследований (735 пациентов) польза ДИК в профилактике и лечении ИИ остается недоказанной [39, 48].

На 5-й конференции по инсульту Европейской инсультной 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 [49]. В исследовании не удалось достичь первичной конечной точки – различий в росте очага в первые 24 ч заболевания по данным DWI MPT. 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 [50]. При ИИ умеренная глобальная гипотермия снижает потребность мозга в кислороде, подавляет воспалительный ответ и апоптоз. 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 [51, 52].

Нейростимуляция. 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 [53]. 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 [54].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В СИТУАЦИИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

К числу препаратов, обладающих сочетанным нейрососудистым протекторным и репаративным эффектом, относится цитиколин, который представляет собой экзогенную форму цитидин-5-дифосфохолина, необходимого для биосинтеза мембранных фосфолипидов. Цитиколин действует на нескольких уровнях ишемического каскада и обладает множеством нейрорепаративных эффектов [55–62]. До опубликования в 2012 г. результатов исследования ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke) препарат уже был изучен в клинических испытаниях с участием более 11 тыс. пациентов и волонтеров с различными неврологическими заболеваниями, включая ИИ [63–65]. Во всех этих исследованиях цитиколин продемонстрировал профиль безопасности, сопоставимый с плацебо.

Метаанализ индивидуальных данных РКИ, выполненный в 2002 г. A. Dávalos et al., показал, что пероральный прием препарата в дозе 500–2000 мг/сут в течение первых 6 нед. ассоциирован с увеличением шанса достижения полного функционального и неврологического восстановления у пациентов с умеренным и тяжелым ИИ на 33% в сравнении с плацебо [66]. Последующий метаанализ подтвердил данные результаты [67].

В РКИ ICTUS включались пациенты (n = 2298) с умеренным и тяжелым (NIHSS > 8 баллов) острым ИИ, поступившие в университетские клиники Германии, Испании и Португалии [68]. Половине больных (n = 1148) в первые сутки от развития симптомов назначался цитиколин в дозе 1000 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 3 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 1000 мг/сут в течение 6 нед.; другая половина больных получала плацебо. В качестве первичного исхода оценивалось восстановление на 90-й день по результату глобального теста, состоящего из трех показателей успешности: NIHSS ≤ 1 балла, mRS ≤ 1 балла, индекс Бартел ≥ 25. Оценка безопасности включала развитие симптомных геморрагических трансформаций у пациентов, которым проводился ВТ, неврологическое ухудшение и смерть. Глобальное восстановление и параметры безопасности не отличались в группе цитиколина и плацебо. Следует отметить несколько особенностей популяции исследования: (1) пожилой возраст (67% больных старше 70 лет), чрезвычайно высокая частота проведения ВТ (46%), значительная доля пациентов с тяжелым инсультом (у 48% больных NIHSS 15–22 балла). Несмотря на отсутствие различий в общей группе, применение цитиколина оказалось эффективно у пациентов старше 70 лет (p = 0,001), при умеренной степени неврологического дефицита (p = 0,021) и при непроведении ВТ (p = 0,041). Существенной особенностью исследования в целом является то, что благоприятный эффект цитиколина в отношении восстановления неврологических функций при инсульте был «размыт» на фоне использования наиболее эффективных на сегодняшний день методов его лечения, в первую очередь ВТ [69].

Метаанализ, выполненный в 2016 г. J.J. Secades et al. и включавший данные 10 РКИ (1980–2012 гг., n = 4420), показал, что назначение цитиколина ассоциировано со значительно более высокой частотой независимости пациентов (отношение шансов 1,56). При анализе эффектов препарата в подгруппе больных, которым не назначался ВТ, но получавших максимальную суточную дозу цитиколина (2000 мг/сут в течение 6 нед.) в первые 24 ч от начала заболевания, по данным наиболее новых исследований, отношение шансов составило 1,27 [70].

Примечательно, что эффект цитиколина проверяли с помощью методики накопительного метаанализа, позволяющей оценить стабильность результатов последовательно проводимых исследований и установить, свидетельствуют ли получаемые результаты в пользу того или иного метода лечения [69]. Результаты анализа показали снижение эффекта цитиколина по мере новизны исследований, что, очевидно, связано с улучшением качества

оказания медицинской помощи при инсульте и, главное, с более широким внедрением «золотого стандарта» лечения – ВТ. В этом отношении исследование ICTUS характеризуется низкой внешней валидностью, так как в реальной клинической практике процент ВТ никогда не бывает столь высоким. В России в 2017 г. доля пациентов, которым проводился ВТ, составила 3,3% [71]. Существенным преимуществом цитиколина является широкое терапевтическое окно, что в первую очередь обосновывает целесообразность применения препарата у пациентов, «опоздавших» для проведения ВТ [70].

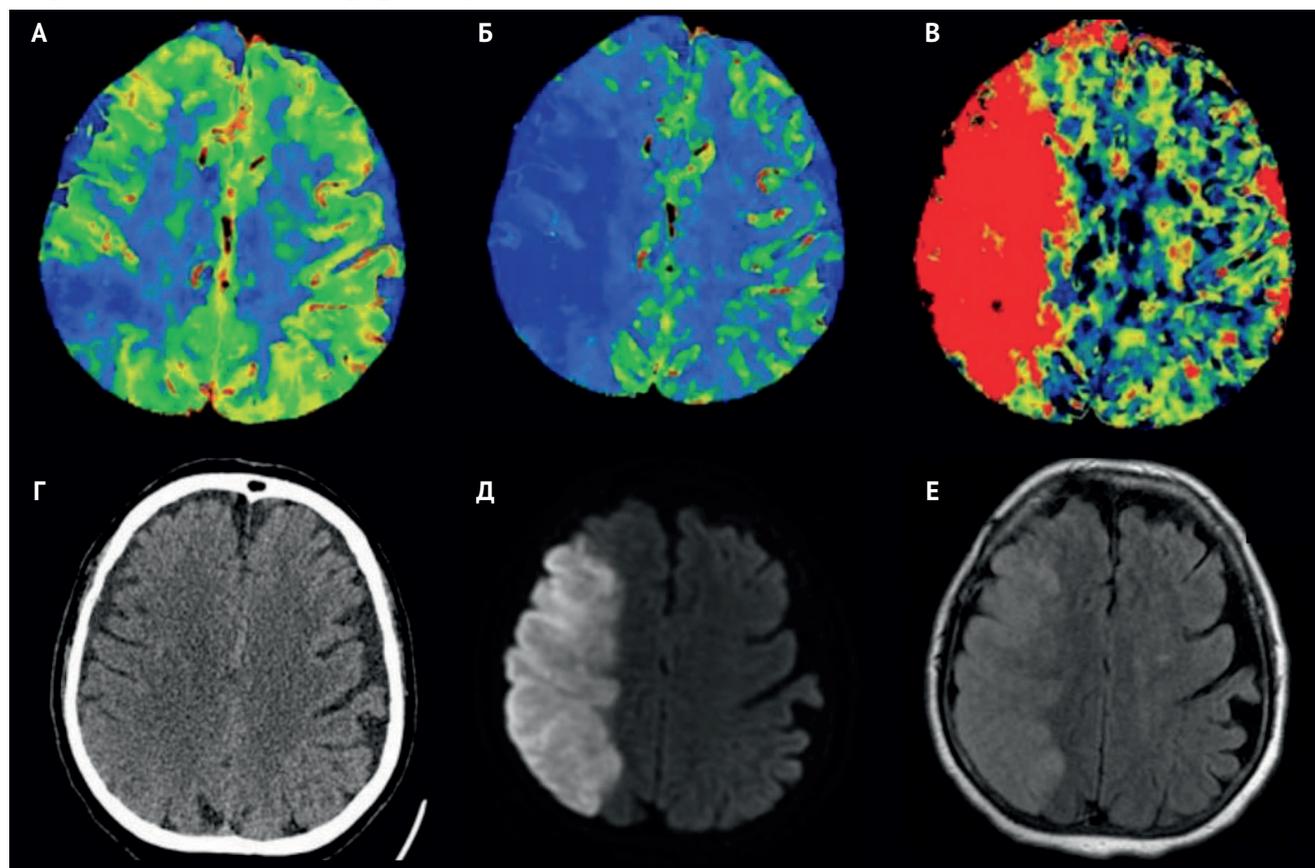
Немаловажно, что длительный прием цитиколина (назначенного перорально в дозе 1 г/сут в первые 6 нед., курс лечения 1 год), как продемонстрировано в исследовании J. Alvarez-Sabín et al. (2016, n = 163), предотвращает когнитивное снижение и служит предиктором более высокого качества жизни через два года после первого ИИ [72].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент 73 лет, длительное время страдает гипертонической болезнью и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Регулярно принимает антигипертензивные препараты, аторвастатин и ацетилсалициловую кислоту. Функциональных нарушений не имел, в быту полностью

себя обслуживал. Утром 12 марта 2019 г. пациент отшел внука в школу, после чего занялся домашним хозяйством и около 11:00 лег отдохнуть. Вернувшись около 18:00 ч с работы родственники обнаружили, что пациент лежит в своей комнате на полу рядом с диваном, движения в левых конечностях отсутствуют. Незамедлительно была вызвана бригада скорой медицинской помощи и пациент доставлен в региональный сосудистый центр. При поступлении больной находился в ясном сознании, но отмечался грубый синдром игнорирования и левосторонняя гемиплегия. Результат NIHSS составил 20 баллов. На ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий. Незамедлительно выполнена КТ головного мозга, зоны инфаркта не обнаружено, но визуализирована сглаженность борозд и нарушение дифференциации белого и серого вещества в зонах М5 и М6 по шкале ASPECTS. По результатам КТ-ангиографии выявлена окклюзия сегмента М1 правой средней мозговой артерии. Ввиду того что точное время развития инсульта было неизвестно, для решения вопроса о реперфузионной терапии проведено КТ-перфузионное исследование, которое позволило выявить обширную зону критического снижения объема мозгового кровотока распространенностью 45 мл, что, согласно критериям исследования DAWN, свидетельствовало о нецелесообразности проведения реперфузионного вмешательства (*рис.*).

- **Рисунок.** Результаты нейровизуализации пациента
- **Figure.** Results of the neuroimaging of the patient



А – КТ-перфузионное исследование при поступлении, карта объема мозгового кровотока; Б – карта скорости мозгового кровотока; В – карта среднего времени прохождения контраста; Г – бесконтрастная КТ при поступлении; Д – МРТ через сутки, диффузионно взвешенное изображение; Е – МРТ-последовательность FLAIR (пояснения в тексте)

Пациент был госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии, где начата базисная терапия и введен цитиколин в дозе 2000 мг внутривенно. Неврологический статус оставался стабильным. Через сутки проведена МРТ головного мозга, которая продемонстрировала сформировавшуюся зону инфаркта в правой теменной области (рис.). Начаты реабилитационные мероприятия, в частности вертикализация, кинезиотерапия и коррекция neglecta при помощи калорической стимуляции и очков с затемненными правыми половинами. Продолжено введение цитиколина в прежней дозе, инициирована антигипертензивная терапия. На 3-и сут. появились движения в левых конечностях и уменьшилась выраженность синдрома игнорирования. На 5-е сут. пациент ходил в ходунках и был переведен в палату ранней реабилитации. Назначен прямой оральный антикоагулянт, и пациент переведен в отделение медицинской реабилитации. На момент перевода сила в левых конечностях восстановилась до 4 баллов в ноге и 3 баллов в руке, оставался легкий neglect. По монреальской шкале оценки когнитивных функций результат составил 20 баллов, клинический психолог установил выраженные дисрегуляторные когнитивные нарушения.

В отделении медицинской реабилитации, помимо комплекса кинезиотерапии, нейропсихологической и социально-бытовой реабилитации, продолжено внутривенное введение цитиколина в дозе 2000 мг/сут внутривенно. Через 2 нед. пациент выписан для продолжения реабилитации в амбулаторных условиях. При выписке пациент мог передвигаться без дополнительных средств, функция руки значительно улучшилась, синдром игнорирования полностью регрессировал. Результат NIHSS составил 8 баллов, mRS – 3 балла, MoCA – 28 баллов.

В течение последующего года больной принимал антигипертензивную терапию, аторвастатин, прямой оральный антикоагулянт и цитиколин в дозе 1000 мг в виде саше. Через год пациент самостоятельно явился на повторный осмотр. В неврологическом статусе выявлен легкий левосторонний гемипарез. При этом пациент

полноценно использовал левую руку. Когнитивных нарушений не выявлено (MoCA 28 баллов), результат mRS составил 1 балл. Больному рекомендовано продолжить принимаемую терапию.

Данный клинический случай иллюстрирует, что, несмотря на наличие возможности проведения реперфузионной терапии, течение инсульта может складываться таким образом, что она становится невозможной. В этой ситуации основой ведения больного является интенсивная терапия, вторичная профилактика, ранняя мультимодальная реабилитация и НТ, в рамках которой раннее и длительное применение цитиколина в адекватной дозе представляется наиболее оправданным направлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. С другой стороны, реальная клиническая ситуация, связанная с низкой частотой применения реперфузионных технологий в нашей стране, диктует необходимость применения нейротекторов, эффективных у данной категории пациентов. В этом отношении назначение цитиколина при остром ИИ значительно увеличивает шансы на восстановление функциональной независимости. Наиболее эффективно применение препарата начиная с первого дня заболевания в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 4–6 нед. При этом дальнейший прием препарата в дозе 1000 мг/сут целесообразно продлить до 1 года с целью профилактики развития постинсультных когнитивных нарушений.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2020
Принята в печать / Accepted 08.07.2020

Список литературы

1. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Косивцова О.В., Какорина Е.П. 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.
2. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G., Berthezene Y., Cheng B. et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
3. Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L., Bendszus M. 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;394(10193):139–147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
4. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
5. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
6. Albers G.W. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200.
7. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):18–24. doi: 10.17116/jnevro20181187118.
8. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L., Bluhmki E., Davis S.M., Donnan G.A. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
9. Кулеш А.А., Шестаков В.В. 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.
10. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.П. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37–42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
11. Rha J.H., Saver J.L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–973. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
12. Soares B.P., Tong E., Hom J., Cheng S.C., Brendo J., Boussel L. 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;41(1):e34–e40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766.
13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. Review. *J Stroke*. 2018;20(2):197–207. doi: 10.5853/jos.2017.02901.

14. Chamorro A., Blasco J., López A., Amaro S., San Roman L., Llull L. et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y.
15. Hall C.N., Reynell C., Glesslin B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature.* 2014;508(7494):55–60. doi: 10.1038/nature13165.
16. Fisher M., Saver J.L. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):758–767. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X.
17. Lo E.H., Moskowitz M.A., Jacobs T.P. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke.* 2005;36(2):189–192. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f.
18. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol.* 2006;59(3):467–477. doi: 10.1002/ana.20741.
19. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol.* 2018;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249.
20. Chamorro A., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
21. Savitz S.I., Baron J.C., Yenari M.A., Sanossian N., Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke.* 2017;48(12):3413–3419. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017273.
22. Manzano S., Santro T., Arumugam T.V. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int.* 2013;62(5):712–718. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009.
23. Tsai J.P., Albers G.W. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke.* 2015;46(6):1433–434. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009268.
24. Rothman S.M., Olney J.W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol.* 1986;19(2):105–111. doi: 10.1002/ana.410190202.
25. Saver J.L., Starkman S., Eckstein M., Stratton S.J., Pratt F.D., Hamilton S. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(6):528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
26. Fukuyama N., Takizawa S., Ishida H., Hoshiai K., Shinohara Y., Nakazawa H. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18(2):123–129. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001.
27. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
28. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P., Grotta J., Davalos A., Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007;357(6):562–571. doi: 10.1056/NEJMoa070240.
29. Onetti Y., Dantas A.P., Pérez B., Cugota R., Chamorro A., Planas A.M. 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;308(8):H862–H874. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2015.
30. Llull L., Laredo C., Renú A., Perez B., Vila E., Obach V. et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(8):2162–2167. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
31. Amaro S., Llull L., Renú A., Laredo C., Perez B., Vila E. et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2015;77(5):775–783. doi: 10.1002/ana.24378.
32. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S. et al. Edaravone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
33. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H., Egashira Y., Shirakawa M. 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):241–247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
34. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke.* 2019;50(3):652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
35. Kobayashi S., Fukuma S., Ikenoue T., Fukuhara S., Kobayashi S. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(7):1805–1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
36. Ejaz S., Emmrich J.V., Sitnikov S.L., Hong Y.T., Sawiak S.J., Fryer T.D. et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain.* 2016;139(3):751–764. doi: 10.1093/brain/awv391.
37. Padma M.V., Bhasin A., Bhatia R., Garg A., Singh M.B., Tripathi M., Prasad K. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13(4):284–288. doi: 0.4103/0972-2327.74203.
38. Singhal A.B., Benner T., Roccatagliata L., Koroshetz W.J., Schaefer P.W., Lo E.H. et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36(4):797–802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.668272e.
39. Landman T.R.J., Schoon Y., Warlé M.C., de Leeuw F-E., Thijssen D.H.J. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(7):1934–1939. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494.
40. Hess D.C., Blauenfeldt R.A., Andersen G., Hougaard K.D., Hoda M.N., Ding Y., Ji X. Remote ischaemic conditioning: a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(12):698–710. doi: 10.1038/nrneuro.2015.223.
41. Hougaard K.D., Hjort N., Zeidler D., Sørensen L., Nørgaard A., Hansen T.M. et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke.* 2014;45(1):159–167. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.
42. England T.J., Hedstrom A., O'Sullivan S., Donnelly R., Barrett D.A., Sarmad S. et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2017;48(5):1412–1415. doi: 0.1161/STROKEAHA.116.016429.
43. Meng R., Asmaro K., Meng L., Liu Y., Ma C., Xi C. et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology.* 2012;79(18):1853–1861. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
44. Meng R., Ding Y., Asmaro K., Brogan D., Meng L., Sui M. et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics.* 2015;12:667–677. doi: 10.1007/s13311-015-0358-6.
45. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(35):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-4-17.
46. Mi T., Yu F., Ji X., Sun Y., Qu D. 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.
47. Wang Y., Meng R., Song H., Liu G., Hua Y., Cui D. et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke.* 2017;48(11):3064–3072. doi: 0.1161/STROKEAHA.117.017691.
48. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2.
49. Pico F., Rosso C., Meseguer E., Chadenat M-L., Cattenay A., Aegerter P. et al. A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic per-conditioning during acute ischemic stroke: the REMote iSchemic Conditioning in acUTE BRAin INfarct study protocol. *Int J Stroke.* 2016;11(8):938–943. doi: 10.1177/1747493016660098.
50. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. Review. *Neuropharmacology.* 2018;134(B):302–309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
51. Lyden P.D., Allgren R.L., Ng K., Akins P., Meyer B., Al-Sanani F. et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005;14(3):107–114. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001.
52. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S. 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;41(10):2265–2270. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
53. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke.* 2019;STROKEAHA118024582. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582.
54. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. 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;394(10194):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4.
55. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvares-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor B. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int.* 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
56. Alvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013;3(3):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
57. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo, J.M., Morales J.R., Ortega F., Sobrino T. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007;26(1):105–111. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005.
58. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011;42(1):33–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
59. Sobrino T., Rodríguez-González R., Blanco M., Brea D., Perez-Mato M., Rodríguez-Yáñez M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res.* 2011;33(6):572–577. doi: 10.1179/016164110X12807570510176.
60. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., Schneider B.K., Schmidt A., Altach E. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke.* 2012;43(7):1931–1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
61. Kuprinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., Al-Baradie R., Petcu E.B., Justicia C. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell.* 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
62. Bramanti V., Campisi A., Tomassoni D., Li Volti G., Caccamo D., Gannavó G. et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. *Neurochem Res.* 2008;33(12):2601–2608. doi: 10.1007/s11064-008-9829-z.

63. Clark W, Warach S, Pettigrew L, Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 1997;49(3):671–678. doi: 10.1212/wnl.49.3.671.
64. Clark W, Wechsler L, Sabounjian L, Schwiderski U. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001;57(9):1595–1602. doi: 10.1212/wnl.57.9.1595.
65. Clark W, Williams B, Selzer K, Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30(12):2592–2597. doi: 10.1161/01.str.30.12.2592.
66. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. doi: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71.
67. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122569>.
68. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Diez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E. et al. International Citicoline Trial on acUTE Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-con-
- trolled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
69. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):86–91. doi: 10.17116/jnevro20171174186-91.
70. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Diez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
71. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5–12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
72. Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.

References

1. Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Kosivcova O.V., Kakorina E.P. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurologiya, neiropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
2. Thomalla G, Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G, Berthezene Y, Cheng B. et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
3. Campbell B.C.V., Ma H, Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L, Bendszus M. 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;394(10193):139–147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
4. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S, Christensen S, Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
5. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A, Budzik R.F., Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
6. Albers G.W. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200.
7. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Golosova Yu.A., Shestakov V.V. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. S.S. = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(7):18–24. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181187118.
8. Lees K.R., Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis S.M., Donnan G.A. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
9. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, neiropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68–75. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
10. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurologiya, neiropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
11. Rha J.H., Saver J.L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–973. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
12. Soares B.P., Tong E., Hom J, Cheng S.C., Brendo J, Boussel L. 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;41(1):e34–e40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766.
13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. *Review J Stroke*. 2018;20(2):197–207. doi: 10.5853/jos.2017.02901.
14. Chamorro A, Blasco J, López A, Amaro S, San Roman L, Llull L. et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y.
15. Hall C.N., Reynell C., Glesslin B, Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508(7494):55–60. doi: 10.1038/nature13165.
16. Fisher M., Saver J.L. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):758–767. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X.
17. Lo E.H., Moskowitz M.A., Jacobs T.P. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189–192. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f.d.
18. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006;59(3):467–477. doi: 10.1002/ana.20741.
19. Xiong X.Y., Liu L, Yang Q.W. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol*. 2018;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249.
20. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
21. Savitz S.I., Baron J.C., Yenari M.A., Sanossian N, Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017;48(12):3413–3419. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017283.
22. Manzanero S, Santro T, Arumugam T.V. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int*. 2013;62(5):712–718. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009.
23. Tsai J.P., Albers G.W. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke*. 2015;46(6):1433–434. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009268.
24. Rothman S.M., Olney J.W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986;19(2):105–111. doi: 10.1002/ana.410190202.
25. Saver J.L., Starkman S, Eckstein M, Stratton S.J., Pratt F.D., Hamilton S. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(6):528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
26. Fukuyama N, Takizawa S, Ishida H, Hoshiaki K, Shinohara Y, Nakazawa H. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(2):123–129. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001.
27. Pachter P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
28. Shuaib A, Lees K.R., Lyden P, Grotta J, Dávalos A, Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562–571. doi: 10.1056/NEJMoa070240.
29. Onetti V, Dantas A.P., Pérez B, Cugota R, Chamorro A, Planas A.M. et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early posts ischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H862–H874. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2015.
30. Llull L, Laredo C, Renú A, Perez B, Vila E, Obach V. et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–2167. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
31. Amaro S, Llull L, Renú A, Laredo C, Perez B, Vila E. et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(5):775–783. doi: 10.1002/ana.24378.
32. Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S. et al. Edaravone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
33. Miyaji Y, Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Egashira Y, Shirakawa M. 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):241–247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
34. Enomoto M, Endo A., Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019;50(3):652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
35. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, Fukuhara S, Kobayashi S. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1805–1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
36. Ejaz S, Emmrich J.V., Sitnikov S.L., Hong Y.T., Sawiak S.J., Fryer T.D. et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor

- deficits following brief focal ischaemia. *Brain*. 2016;139(5):751–764. doi: 10.1093/brain/awv391.
37. Padma M.V., Bhasin A., Bhatia R., Garg A., Singh M.B., Tripathi M., Prasad K. Normobaric oxygen therapy in acute ischaemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(4):284–288. doi: 10.4103/0972-2327.74203.
 38. Singhal A.B., Benner T., Roccatagliata L., Koroshetz W.J., Schaefer P.W., Lo E.H. et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2005;36(4):797–802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.668272e.
 39. Landman T.R.J., Schoon Y., Warlt M.C., de Leeuw F.-E., Thijssen D.H.J. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1934–1939. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494.
 40. Hess D.C., Blauenfeldt R.A., Andersen G., Hougaard K.D., Hoda M.N., Ding Y., Ji X. Remote ischaemic conditioning—a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(12):698–710. doi: 10.1038/nrneuro.2015.223.
 41. Hougaard K.D., Hjort N., Zeidler R., Sørensen L., Nørgaard A., Hansen T.M. et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014;45(1):159–167. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.
 42. England T.J., Hedstrom A., O'Sullivan S., Donnelly R., Barrett D.A., Sarmad S. et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(5):1412–1415. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016429.
 43. Meng R., Asmaro K., Meng L., Liu Y., Ma C., Xi C. et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2012;79(18):1853–1861. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
 44. Meng R., Ding Y., Asmaro K., Brogan D., Meng L., Sui M. et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics*. 2015;12:667–677. doi: 10.1007/s13311-015-0358-6.
 45. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):4–17. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-4-17.
 46. Mi T., Yu F., Ji X., Sun Y., Qu D. 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.
 47. Wang Y., Meng R., Song H., Liu G., Hua Y., Cui D. et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2017;48(11):3064–3072. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017691.
 48. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2.
 49. Pico F., Rosso C., Messegue E., Chadenat M.-L., Cattenoy A., Aegerter P. 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;11(8):938–943. doi: 10.1177/1747493016660098.
 50. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. Review. *Neuropharmacology*. 2018;134(B):302–309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
 51. Lyden P.D., Allgren R.L., Ng K., Akins P., Meyer B., Al-Sanani F. et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(3):107–114. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001.
 52. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S. 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;41(10):2265–2270. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
 53. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke*. 2019;STROKEAHA118024582. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582.
 54. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. 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;394(10194):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4.
 55. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvares-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
 56. Alvarez-Sabin J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
 57. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortega F., Sobrino T. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):105–111. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005.
 58. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011;42(1):33–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
 59. Sobrino T., Rodríguez-González R., Blanco M., Brea D., Perez-Mato M., Rodríguez-Yáñez M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–577. doi: 10.1179/016164110X12807570510176.
 60. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., Schneider B.K., Schmidt A., Altach E. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke*. 2012;43(7):1931–1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
 61. Kuprinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., Al-Baradie R., Petcu E.B., Justicia C. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell*. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
 62. Bramanti V., Campisi A., Tomassoni D., Li Volti G., Caccamo D., Gannavò G. et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. *Neurochem Res*. 2008;33(12):2601–2608. doi: 10.1007/s11064-008-9829-z.
 63. Clark W., Warach S., Pettigrew L., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 1997;49(3):671–678. doi: 10.1212/wnl.49.3.671.
 64. Clark W., Wechsler L., Sabounjian L., Schwiderski U. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001;57(9):1595–1602. doi: 10.1212/wnl.57.9.1595.
 65. Clark W., Williams B., Selzer K., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30(12):2592–2597. doi: 10.1161/01.STR.30.12.2592.
 66. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., López S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. doi: 10.1161/01.STR.0000038691.03334.71.
 67. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122569>.
 68. Dávalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E. et al. International Citicoline Trial on acUTE Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
 69. Sergeev D.V., Domashenko M.A., Piradov M.A. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):86–91. (In Russ.) doi: 10.17116/nevro20171174186-91.
 70. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Martínez-Vila E., Ríos J., Oudovenko N. 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
 71. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):5–12. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
 72. Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.

Информация об авторе:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; aleksey.kulesh@gmail.com

Information about the author:

Aleksey A. Kulesh, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "E.A. Vagner Perm State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; Head of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulation Disorders of the Regional Vascular Center, State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com