

## Возможности нейроцитопротекции при проведении реперфузионной терапии

© И.А. ШУКИН<sup>1,2</sup>, И.А. КОЛЬЦОВ<sup>1,2</sup>, М.С. ФИДЛЕР<sup>1</sup>, А.П. ГЛУХАРЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия;

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

### Резюме

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место среди причин летальных исходов и являются третьей по значимости причиной инвалидизации. В структуре ОНМК ишемический инсульт (ИИ) занимает первое место. Повреждение вещества головного мозга при ИИ представляет собой сложный каскад патофизиологических реакций, включающих нейровоспаление, окислительный стресс, эксайтотоксичность и апоптоз. Одним из наиболее активно развивающихся направлений лечения пациентов с ИИ является реперфузионная терапия (РТ). Использование нейровизуализации — КТ-перфузии и МРТ существенно расширило показания для проведения РТ. Одним из возможных направлений расширения возможностей РТ представляется ее совместное применение с нейроцитопротективной терапией, что позволило бы повысить эффективность и безопасность РТ. Обзор посвящен исследованиям по оценке эффективности комбинации нейроцитопротекции и ТЛТ при ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, реперфузионная терапия, тромболитическая терапия, механическая тромбоземболия, реперфузионное повреждение, нейропротекция, цитопротекция, нейроцитопротекция.

### Информация об авторах:

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

Кольцов И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9900-4073>

Фидлер М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>

Глухарева А.П. — <https://orcid.org/0009-0004-4867-2102>

Автор, ответственный за переписку: Шукин И.А. — e-mail: [ivashchukin@gmail.com](mailto:ivashchukin@gmail.com)

### Как цитировать:

Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Глухарева А.П. Возможности нейроцитопротекции при проведении реперфузионной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(12 вып. 2):75–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412275>

## Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy

© I.A. SHCHUKIN<sup>1,2</sup>, I.A. KOLTISOV<sup>1,2</sup>, M.S. FIDLER<sup>1</sup>, A.P. GLUKHAREVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

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

### Abstract

Acute stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability in the world. Ischemic stroke (IS) the most common type of stroke. In acute cerebral ischemia, damage to the brain tissue is complex and includes blood-brain barrier (BBB) dysfunction, neuroinflammation, oxidative stress, activation of intracellular and extracellular signaling pathways, expression of neurotoxic agents, excitotoxicity, and apoptosis. In acute IS, reperfusion therapy (RT), is one of the most prominent treatment options. Most of the randomized clinical trials demonstrated the efficacy and safety of RT. The use of novel neuroimaging techniques (CT-perfusion and new MRI modalities) significantly expanded the RT selection criteria in patients with IS. One of the possible ways to further expand the RT is to combine it with neurocytoprotection. According to many researchers, this could potentially significantly improve the efficacy and safety of RT. This opinion is based on the concept of preserving brain tissue in the ischemic penumbra region. The aim of this review was to analyze the current trials of neurocytoprotection in combination with RT in IS patients.

**Keywords:** ischemic stroke, reperfusion therapy, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, reperfusion injury, neuroprotection, cytoprotection, neurocytoprotection.

## Information about the authors:

Shchukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>  
Koltsov I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9900-4073>  
Fidler M.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>  
Glukhareva A.P. — <https://orcid.org/0009-0004-4867-2102>  
Corresponding author: Shchukin I.A. — e-mail: [ivashchukin@gmail.com](mailto:ivashchukin@gmail.com)

## To cite this article:

Shchukin IA, Koltsov IA, Fidler MS, Glukhareva AP. Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12 вып 2):75–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412275>

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место в мире среди причин летальных исходов: в 2020 г. от инсульта умерли  $\approx$  6,6 млн человек [1]. Инсульт является третьей по частоте причиной инвалидизации [1]. Предполагается, что смертность от инсульта удвоится к 2050 г. В последние десятилетия фиксируется существенное омоложение инсульта [2]. Ишемический инсульт (ИИ) занимает первое место в структуре ОНМК. В 2019 г. доля ИИ в структуре ОНМК составила 62,4% [1].

Одним из ведущих направлений лечения пациентов с ИИ является реперфузионная терапия (РТ). С 1980 по 2021 г. абсолютное большинство всех двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) большей эффективности показали превосходство РТ над плацебо или стандартным методом лечения [3].

### Первичное и вторичное повреждение вещества головного мозга при ИИ

Повреждение вещества головного мозга (ГМ) при острой церебральной ишемии включает в себя множество патофизиологических процессов. Нейроны и глия крайне чувствительны к гипоксии, время их выживания в условиях недостаточного снабжения кислородом и глюкозой ограничено минутами. Критический уровень церебрального кровотока (ЦК) составляет  $<20$  мл/100 г/мин [4], при снижении ЦК до 10 мл/100 г/мин нарушается целостность нейрональной оболочки [5]. К особенностям регуляции ЦК относятся феномен адаптации микроциркуляции и метаболизма, реализуемый посредством нейрососудистой единицы (НСЕ) [6]. В физиологических условиях он заключается в изменении локального ЦК при активации/деактивации тех или иных областей ГМ [7]. При острой церебральной ишемии функционирование НСЕ нарушается и запускается каскад событий, на начальном этапе приводящий к некрозу в области с ЦК  $<10$  мл/100 г/мин. В дальнейшем повреждаются перифокальные структуры (зона пенумбры или ишемической полутени), где объемная скорость ЦК составляет  $<22$  мл/100 г/мин [8]. Зону пенумбры может окружать зона олигемии, где скорость ЦК снижена, но не до критических уровней; эта зона играет важную роль в механизмах вторичного повреждения вещества ГМ и восстановления [9].

Следствием церебральной ишемии является резкое снижение синтеза АТФ, нарушение работы ионных насосов мембран нейронов и их органелл [10]. Это приводит к избыточному накоплению  $\text{Ca}^{2+}$ , активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых ферментов и высвобождению глутамата [11]. Избыток вне-

клеточного глутамата приводит к стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). В результате происходит открытие  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, что усугубляет повреждение (эксайтотоксичность) [12]. Она способствует активации окислительного повреждения за счет образования активных форм кислорода ( $\text{O}_2$ ) [13]. На начальном этапе ишемического повреждения одним из компенсаторных механизмов является образование оксида азота (NO), что способствует вазодилатации [14]. По мере нарастания ишемии и накопления в нейронах ионов  $\text{Ca}^{2+}$  экспрессируется кальций-зависимая нейрональная NO-синтаза (nNOS), что приводит к избыточному образованию NO. Избыток NO обладает нейротоксичностью, способствуя нейровоспалению, повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и гибели клеток [15]. NO, связываясь с  $\text{O}_2^-$ , приводит к образованию пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), обладающего цитотоксическими эффектами [14]. Совокупность азот-зависимых механизмов повреждения ГМ обозначается как нитрозативный стресс.

В условиях гипоксии происходит истощение запасов АТФ, что способствует увеличению экспрессии ксантиноксидазы и NADPH-оксидазы (NOX), ферментов, значимых для образования свободных радикалов, в частности супероксид-аниона [16]. Супероксид-анион может дополнительно вызывать  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый экзоцитоз молекул фактора фон Виллебранда из эндотелиоцитов, что сопровождается не только локальными изменениями тромбогенности, но и увеличением проницаемости ГЭБ [17]. Другим источником свободных радикалов являются митохондрии, из которых высвобождается проапоптотический активатор каспаз — цитохром C [18].

Апоптотические реакции при церебральной ишемии можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние реакции связаны со снижением уровня  $\text{O}_2$  и глюкозы, что нарушает синтез АТФ по аэробному пути и приводит к активации анаэробных механизмов, которых недостаточно для восполнения энергетических потребностей клеток. Далее запускаются процессы эксайтотоксичности и окислительного стресса [19]. Внешний путь апоптоза связан с высвобождением из клеток цитокинов, хемокинов, которые через поверхностные мембранные рецепторы (TRAIL-R, FasL) запускают внутриклеточные сигнальные пути, связанные с активацией медиаторов апоптоза [20]. Также процессы апоптоза связаны с активацией ферроптоза, фагоптоза, партанатоza, пироптоза и некроптоза. Все эти процессы могут являться потенциальными мишенями нейроцитопroteкции [21].

При церебральной ишемии активируются процессы нейровоспаления. В результате повреждения ГЭБ в ише-

мизированную область проникают лимфоциты, активизируется резидентная микроглия. Лимфоциты и микроглия экспрессируют провоспалительные цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [22]. Одними из первых в ГМ проникают нейтрофилы: они экспрессируют NO-синтазу и ММП. Эндотелиоциты сосудов экспрессируют ICAM и VCAM-1, что способствует увеличению локального агрегационного потенциала [23]. Через 4—6 ч после развития ИИ через ГЭБ проникают моноциты, которые, с одной стороны, дифференцируются в макрофаги, обладающие потенциальной возможностью фагоцитировать поврежденные структуры ГМ, тем самым уменьшая активность нейровоспаления, а с другой стороны, они также экспрессируют провоспалительные цитокины и ММП, потенцируя повреждение [24].

Также происходит нарастание экспрессии ряда трофических факторов. В области ишемии увеличивается экспрессия VEGF. При ишемии нейроны, астроциты, микроглия и эндотелиоциты экспрессируют различные сосудистые эндотелиальные факторы: VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGF-C и VEGFR-3/Flt-4 [25]. VEGF-A, что, с одной стороны, способствует ангиогенезу, а с другой стороны, при ишемии усугубляет перифокальный отек, обеспечивая трансэндотелиальный транспорт жидкости и проникновение белков и клеток из кровотока в область повреждения [25].

Таким образом, патофизиологические звенья при острой церебральной ишемии сложны и многообразны, что подчеркивает важность разработки новых стратегий нейротропной терапии при ИИ.

### Современные возможности РТ

РТ включает тромболитическую терапию (ТЛТ) и механическую тромбозэктомия (МТ). Впервые ТЛТ была выполнена в 1958 г. в США у трех пациентов с остро развившейся гемиплегией вследствие окклюзии церебрального сосуда. Всем пациентам внутривенно вводился фибринолизин. У одного пациента ТЛТ была успешной, и через 8 дней результаты повторной ангиографии показали восстановление кровотока в средней мозговой артерии (СМА) [26]. В СССР ТЛТ при ИИ была начата в первой половине 1960-х годов во 2-м Московском и в Свердловском медицинских институтах, а также в НИИ неврологии АМН СССР. Вводилась фибринолизин-гепариновая смесь в период 3—6 ч от начала ИИ, в том числе на догоспитальном этапе. По результатам этих исследований были определены основные показания/противопоказания к ТЛТ и установлено, что наиболее эффективным лечение было в первые 3 ч ИИ. Широкое применение ТЛТ было отложено из-за отсутствия методов точной диагностики характера инсульта и значительной частоты геморрагических осложнений [27].

Проведение ТЛТ с использованием стрептокиназы при ИИ было начато в конце 1950-х — начале 1960-х гг. [28]. В 1976 г. была исследована эффективность урокиназы, однако результаты оказались неудовлетворительными. На тот момент ТЛТ еще не использовалась в клинической практике и единственной надежной диагностической методикой, которая была проведена у части пациентов, была церебральная ангиография [29].

В 1992 г. было проведено первое РКИ тканевого активатора плазминогена (алтеплазы), показавшее его эффектив-

ность при ИИ [30]. В 1995 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования NINDS, в котором было показано, что ТЛТ алтеплазой в первые 3 ч ИИ способствует 30% увеличению количества благоприятных исходов по сравнению с плацебо [31]. В то же время ряд исследований, проведенных в 1990-х гг., либо не подтвердили эффективность ТЛТ, либо выявили высокий риск развития геморрагических осложнений, что было обусловлено использованием разных тромболитических препаратов, их доз и временных промежутков, а также методологическими различиями [32—35]. Последующий объединенный анализ показал эффективность ТЛТ в пределах 4,5 ч после развития ИИ [36], что легло в основу дизайна исследования ECASS-3, подтвердившего эффективность и безопасность ТЛТ алтеплазой в пределах 4,5 ч после ИИ [37]. В исследовании DIAS-1/2, DEDAS в связи с минимальным размером области инфаркта не было выявлено преимуществ ТЛТ десмотеплазой перед плацебо [38—40].

В исследовании WAKE-UP было показано, что у пациентов с неизвестным временем появления симптомов при наличии несоответствия между DWI и FLAIR режимами МРТ возможно проведение успешной ТЛТ [41]. В исследовании EXTEND было установлено, что выполнение ТЛТ возможно в срок до 9 ч после появления симптомов при наличии пенумбры [42].

В метаанализе по сопоставлению тенектеплазы (Т) и алтеплазы (А) не было выявлено различий в безопасности, однако функциональные исходы через 3 мес были достоверно лучше в группе с Т [43]. В России результаты исследования FRIDA показали эффективность неиммунной стафилокиназы (НС) в сравнении с А. Однократное болюсное введение НС в стандартной дозе в 10 мг позволяло быстро, эффективно и безопасно проводить ТЛТ в течение 4,5 ч от начала заболевания [44].

Наряду с ТЛТ в последние десятилетия активно развивается МТ (тромбозэкстракция/тромбаспирация), направленная на восстановление кровотока при окклюзии крупного сосуда, а также в тех случаях, когда превышено время для проведения ТЛТ. Началом эры эндоваскулярного лечения ИИ можно считать 1999 г., когда в исследовании PROACT II была установлена возможность проведения селективной ТЛТ. Несмотря на то, что результаты исследования оказались спорными, оно показало возможность внутрисосудистого доступа к тромбу, что в дальнейшем привело к разработке методик МТ [45].

Первым исследованием, в котором использовалось устройство для извлечения тромбов из церебральных артерий, было MERCI [46]. Было показано, что при успешной МТ, выполненной не позднее 8 ч от начала ИИ, функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) через 90 дней было лучше, чем при невосстановлении кровотока (46% и 10%,  $p < 0,0001$ ), также установлены различия в смертности — 32% и 54% ( $p = 0,01$ ). Недостатком исследования являлось отсутствие группы контроля; общее количество внутричерепных геморрагий составило 7,8%.

В 2009 г. стали доступны устройства Penumbra [47]. В 2012 г. были опубликованы результаты исследований TREVO 2 и SWIFT, в которых были выявлены преимущества стент-ретриверов Solitaire и Trevo над Merci [48, 49]. В 2015 г. показано преимущество МТ перед стандартным лечением [50]. Результаты исследований DAWN и DEFUSE-3 подтвердили эффективность МТ, проведен-

ной в пределах 24 ч и 16 ч от начала ИИ, при анализе соотношения объемов пенумбры и инфаркта [51, 52]. К настоящему времени доказана эффективность МТ как самостоятельно, так и в сочетании с ТЛТ [53]. Исследование DIRECT-МТ, в котором сравнивалась эффективность этапной РТ и МТ без ТЛТ, выявило определенные преимущества этапного подхода [54]. В другом исследовании различий в результатах лечения между МТ и этапной РТ не было установлено [55].

Одно из актуальных направлений — расширение показаний для МТ при исходном большом объеме ядра ишемии. Показано преимущество МТ перед стандартным лечением, хотя количество геморрагических трансформаций в группе с МТ было больше [56]. В исследовании SELECT2 включались пациенты с большим ишемическим поражением в СМА (ASPECTS 3–5 баллов) и МТ в первые 24 ч ИИ. При сравнении с группой стандартной терапии было показано преимущество МТ: через 90 дней благоприятный исход (0–3 балла по МШР) регистрировался у 37,9% пациентов МТ и лишь у 18,7% в группе сравнения (ОР 2,06; 95% ДИ 1,43–2,96). Количество умерших не различалось между группами [57]. Также установлено, что МТ в первые 24 ч при окклюзии крупной артерии более эффективно, чем стандартное лечение [58, 59].

При изучении возможности МТ у пациентов с низким баллом по шкале ASPECTS (2–5 баллов) в течение 24 ч после развития ИИ эффективность и безопасность этого подхода не была подтверждена [60]. По данным V. Costalat и соавт. (ASPECTS 0–5 баллов, МТ не позднее 7 ч), через 90 дней медиана по МШР в группе с МТ составила 4, в группе без МТ — 6 баллов (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,29–2,06,  $p < 0,001$ ) [61]. В настоящее время ведутся исследования, цель которых определить оптимальные сроки проведения РТ в зависимости от степени неврологического дефицита и времени от начала заболевания. Кроме этого, общей тенденцией является постепенный переход от концепции «временного окна» к концепции «тканевого окна», когда пациенты отбираются для РТ на основании результатов методов нейровизуализации.

### Осложнения и ограничения РТ

Несмотря на эффективность РТ, существует ряд ограничений и возможных осложнений. В случаях технического успеха ТЛТ и/или МТ можно выделить следующие исходы вмешательства [62]: успешное восстановление ЦК в сочетании с выживанием пенумбры и клиническим улучшением; феномен невосстановления микроциркуляции, когда восстановление кровотока не приводит к клиническому улучшению вследствие дисфункции микроциркуляторного русла из-за дистальной микроэмболии или нарушения регионарной ауторегуляции кровотока [63]; реперфузия с возможным клиническим улучшением, но с последующим развитием реперфузионного повреждения (РП). Особенно важной проблема РП становится у пациентов с большим размером инфаркта.

К механизмам регионарного РП можно отнести индукцию окислительного и нитрозативного стресса, усиление митохондриальной дисфункции, усиление лейкоцитарной инфильтрации, тромбоцит-ассоциированное повреждение; комплемент-ассоциированное повреждение; усиление дисфункции ГЭБ [64].

Существуют и другие ограничения — трудность сопоставления эффективности и безопасности различных препаратов для ТЛТ, различия в клинической практике между медицинскими организациями. Необходимо учитывать нейротоксические эффекты алтеплазы, связанные с NR1-субъединицей NMDA рецептора и ММП [65]. Все это подчеркивает важность разработки новых или модификации подходов к РТ в сочетании с терапией, направленной на модуляцию окислительного стресса, нейровоспаления, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а также мультимодальную терапию, индуцирующую сигнальные пути, связанные с ишемией.

### Концепция комбинированного применения нейроцитопротекции при РТ

В качестве основных краткосрочных целей нейроцитопротекции могут выступать: сохранение коллатерального кровотока с целью продления времени жизни пенумбры; модуляция процессов первичного/вторичного повреждения вещества ГМ до начала реперфузионной терапии и до достижения реперфузии («заморозка пенумбры»); профилактика и/или уменьшение выраженности реперфузионного повреждения.

#### *Немедикаментозная нейроцитопротекция*

Частичная окклюзия брюшной аорты — метод, позволяющий увеличить объем кровотока в органах до места окклюзии аорты, что потенциально может улучшить коллатеральный кровоток в ГМ. Показана безопасность методики, хотя достоверного улучшения функциональных исходов к 90-му дню достигнуто не было [66].

Повышения церебрального перфузионного давления (ЦПД) можно достичь перераспределением циркулирующей крови (опускание головного конца кровати), увеличением объема циркулирующей крови, снижением внутричерепного давления. Каждый из указанных подходов потенциально опасен в острейшем периоде ИИ, т.к. может усиливать вазогенный отек или электролитные нарушения.

Нормобарическая гипероксигенация (НГ) изучалась в ряде работ в сочетании с ТЛТ или с МТ [67]. Этот подход уменьшает объем инфаркта и у части пациентов приводит к улучшению функционального исхода к 90-м суткам. Предполагается, что эффект НГ обусловлен повышением поступления  $O_2$ , стабилизацией ГЭБ и модуляцией эффекта по reflow [67].

Еще одним подходом является кондиционирование к ишемии методом преходящего сдавления конечности. Транзиторная ишемия мышц приводит к выделению в кровоток сигнальных молекул, повышающих устойчивость к гипоксии и ишемии. Проведенные РКИ показали неоднозначный результат: одно исследование с РТ оказалось нейтральным [68], в то время как в исследовании без РТ наблюдалось улучшение функциональных исходов по МШР к 90-м суткам. [69].

Метод интраартериальной гипотермии (ИГ) основан на предположении о более высокой вероятности выживания различных типов клеток за счет замедления метаболизма и снижения энергетических потребностей. Имеющиеся данные неоднозначны — в небольшом исследова-

нии было показано, что при сочетании МТ с ИГ размер инфаркта был меньше, нежели только при МТ [70], в другом исследовании достоверных различий в функциональном исходе не было [71].

Транскраниальная стимуляция постоянным током — потенциально позволяет модулировать процессы деполяризации клеточных мембран в перифокальной зоне. По данным E. Pruvost-Robieux и соавт., метод хорошо переносим, но статистически значимых различий в исходах заболевания не было [72].

### Медикаментозная нейроцитопротекция

Вопросам сочетания медикаментозной нейроцитопротекции и РТ уделяется значительное внимание (таблица). К особенностям ранних работ по нейроцитопротекции можно отнести большее количество смещающих факторов, не всегда однозначную трактовку понятия intention-to-treat (ITT) (анализ данных всех пациентов, которые были рандомизированы), в связи с чем из выборок ITT могли исключаться некоторые пациенты, а также использование гетерогенных временных интервалов, большая вариабельность первичных конечных точек, значительное число нейтральных результатов. В более поздних исследованиях чаще проводятся анализы и выборок ITT, и выборок per protocol (PP, анализ данных пациентов, получивших лечение), что уменьшает смещение данных в статистическом анализе, а также стандартизация функциональных исходов по МШР.

### Препараты с преимущественно антиоксидантным эффектом

Основные результаты исследований препаратов этой группы отражены в таблице. Наибольшее количество исследований посвящено Этилметилгидроксипиридина сукцинату и Эдаравону. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, М) — мультимодальный нейроцитопротектор с антиоксидантным и антигипоксантами действием. Антиоксидантная активность препарата достигается за счет 3-гидроксипиридина, оказывающего прямое влияние на свободные радикалы и такие косвенные механизмы, как модуляция активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, а также экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 [13]. Показаны антигипоксантами и антиэксайтотоксический эффекты сукцината, реализуемые за счет повышения экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1a), активации сигнальных путей, опосредуемых сукцинатным рецептором GPR91 и ряда митохондриотропных эффектов [13]. До 2023 г. было проведено 16 рандомизированных и нерандомизированных исследований препарата Мексидол [13], при этом основополагающим при остром ИИ можно назвать РКИ ЭПИКА [90], в котором пациенты получали М в течение 10 дней внутривенно (в/в) капельно по 500 мг/сут с последующим приемом внутрь по 125 мг 3 раза/сут на протяжении 8 нед. На 67—71-й день в группе М отмечался лучший исход по МШР и меньшая сумма баллов по шкале NIHSS. В других работах изучались иные режимы дозирования — назначение М в течение первых 6 дней ИИ в/в капельно по 750 мг 2 раза/сут было безопасным, приводило к уменьшению суммы баллов

Исследования нейроцитопротективных соединений в комбинации с РТ (с сортировкой по дате первой релевантной публикации)  
Studies of neurocytprotective substances combined with reperfusion (sorted by the date of the first relevant publication)

Препарат	Эффект в ЦНС при ИИ	Источник	Число пациентов		Результаты в комбинации с РТ
			всего <sup>1</sup>	пациенты с РТ <sup>2</sup> (из них получали нейроцитопротекцию), вид РТ	
Эбселен	Антиоксидантный	[73]	105	72 (34), ТЛТ	Нет влияния на объем инфаркта или 30-дневную оценку по шкале исходов Глазго
Налмефен	Антагонист $\kappa$ -опиоидных рецепторов	[74]	368	32 (23), ТЛТ	Нет влияния на ИБ и шкалу исходов Глазго к 90-м суткам
Гавестинел	Модуляция глутаматной эксайтотоксичности	[75]	1646	333 (166), ТЛТ	Нет влияния на ИБ к концу 3-го месяца
Клометиазол	Модуляция глутаматной эксайтотоксичности	[76]	200	190 (97), ТЛТ	Нет влияния на ИБ к 90-м суткам
UK-279, 276	Модуляция нейровоспаления	[77]	966	189 (148), ТЛТ <sup>3</sup>	Тенденция к более благоприятному исходу в подгруппе ТЛТ+UK-279,276 по сравнению с подгруппой ТЛТ

Продолжение таблицы см. на след. странице

Исследования нейропротективных соединений в комбинации с РТ (с сортировкой по дате первой релевантной публикации). (Продолжение)  
 Studies of neurocytoprotective substances combined with reperfusion (sorted by the date of the first relevant publication). (Continuation)

Препарат	Эффект в ЦНС при ИИ	Источник	Число пациентов		Результаты в комбинации с РТ
			всего <sup>1</sup>	с РТ <sup>2</sup> (из них получали нейроцитопroteкцию), вид РТ	
Мочевая кислота	Антиоксидантный	[78]	24	24 (16), ТЛТ	Уменьшение перекисного окисления липидов в ОГ по сравнению с КГ Нет различий в 90-дневной оценке по МШР
		[79]	421	411 (211), ТЛТ из них 45 (24), МТ	
NXY-059	Антиоксидантный	[80]	45	45 (24), ТЛТ+МТ	Более благоприятные 90-дневные исходы по МШР в ОГ по сравнению с КГ Улучшение 90-дневного исхода по МШР в ОГ и подгруппе с ТЛТ Нет влияния на 90-дневный исход по МШР в ОГ и подгруппе с ТЛТ Нет влияния на исход по МШР в ОГ и подгруппе с ТЛТ на 90-й день Объединенный анализ 2 РКИ: нет влияния на исход по МШР в ОГ и подгруппе с ТЛТ на 90-й день Повышение вероятности летального исхода в группе Э, включая подгруппу ТЛТ
		[81]	1722	489 (240), ТЛТ	
		[82]	3306	1426 (710), ТЛТ	
		[83]	5028	1915 (950), ТЛТ	
Эритропоэтин (Э)	Антиоксидантный, модуляция нейровоспаления	[84]	522	331 (166), ТЛТ	
Репинотан (Р)	Агонист серотониновых рецепторов 5HT <sub>1A</sub>	[85]	681	410 (207), ТЛТ	Нет влияния Р на ИБ к концу 3-го месяца
Церебролизин (Ц)	Пептидный препарат	[86]	1070	94 (50), ТЛТ	Не подтверждено влияние Ц на ИБ, МШР и NIHSS В первые 10 дней лечения более благоприятная динамика по NIHSS. Влияние на МШР на 90-й день не подтверждено
		[87]	119	119 (60), ТЛТ	
Мексидол (М)	Мультимолекулярный препарат: антиоксидантный, антигипоксанта́ный	[88]	341	341 (126), ТЛТ	Уменьшение частоты симптомной геморрагической трансформации после ТЛТ в ОГ Меньший балл по NIHSS, благоприятный исход по ИБ к 21-м суткам в группе М+ТЛТ по сравнению с ТЛТ Более благоприятная оценка по МШР к 67–71-м суткам в подгруппе М+ТЛТ по сравнению с ТЛТ В подгруппе М+ТЛТ к 10-м суткам неврологическая симптоматика по NIHSS меньше, чем в подгруппе ТЛТ
		[89]	116	116 (46), ТЛТ	
		[90]	151	24 (12), ТЛТ	
		[91]	123	123 (67), ТЛТ	
Эларавон	Антиоксидантный	[92]	263	263 (125), ТЛТ	Метаанализ: отмечена статистически значимая динамика в подгруппе М+ТЛТ по NIHSS к 7–10-м суткам: $-0,87$ [95% ДИ от $-2,75$ до $-0,99$ ] по сравнению с подгруппой ТЛТ Более высокая частота реканализации в группе Э+ТЛТ Более высокая частота реканализации в группе Э+ТЛТ Более благоприятная оценка по МШР при выписке в группе Э+ТЛТ по сравнению с ТЛТ при псевдорандомизации
		[93]	114	114 (103), ТЛТ	
		[94]	129	129 (118), ТЛТ	
		[95]	6336	6242 (5887), ТЛТ 94 (92), селективная ТЛТ	

Продолжение таблицы см. на след. странице

**Исследования нейроцитопротективных соединений в комбинации с РТ (с сортировкой по дате первой релевантной публикации). (Продолжение)**  
**Studies of neurocytoprotective substances combined with reperfusion (sorted by the date of the first relevant publication). (Continuation)**

Препарат	Эффект в ЦНС при ИИ	Источник	Число пациентов		Результаты в комбинации с РТ
			всего <sup>1</sup>	пациенты с РТ <sup>2</sup> (из них получали нейроцитопротекцию), вид РТ	
Эларавон	Антиоксидантный	[96]	268	268 (136), ТЛТ	Более высокая частота реканализации и меньшая частота геморрагических осложнений после ТЛТ, а также меньший балл по NIHSS на 7-е и 14-е сутки в группе Э
		[97]	12471	7544 (6627), МТ и МТ+ТЛТ 1975 (1846), селективная ТЛТ	Меньшая частота внутричерепных кровоизлияний, меньшая внутрибольничная летальность и инвалидизация по МШР к моменту выписки в группе Э (включая популяцию псевдорандомизации)
		[98]	2102	1341 (768), ТЛТ	Метаанализ: назначение Э+ТЛТ ассоциировано с лучшим достижением реканализации и более значимым улучшением неврологического дефицита, отмечалась тенденция к более благоприятной оценке по МШР в подгруппе ТЛТ+Э
Альбумин (А)	Антиоксидантный, модуляция нейровоспаления	[99]	848	749 (376), ТЛТ	Влияние А на первичный исход (оценка 0—1 балл по МШР или 0—1 балл по NIHSS на 90-е сутки) подтверждено не было
Сульфат магния	Модуляция глутаматной эксайтотоксичности	[100]	1700	447 (242), ТЛТ	Не влиял на МШР на 90-й день
Нитроглицерин (Н)	Вазоактивный, донатор оксида азота (II)	[101]	273	93 (50), ТЛТ	Улучшение по МШР в общей выборке и подгруппе ТЛТ на 90-й день при назначении Н
Финголимод (Ф)	Модуляция нейровоспаления, модуляция коллатерального кровотока	[102]	47	47 (22), ТЛТ	Ф+ТЛТ уменьшает реперфузионное повреждение, улучшает симптоматику по NIHSS через 24 ч и по МШР на 90-е сутки
		[103]	46	46 (23), ТЛТ	Ф+ТЛТ улучшает коллатеральный кровоток и симптоматику по NIHSS через 24 ч и по МШР на 90-е сутки, но повышает частоту бессимптомных геморрагических трансформаций
Симвастатин	Мультимодалный, статин	[104]	104	55 (27), ТЛТ	Нет влияния на соотношение пациентов с МШР ≤2 баллов к 90-м суткам
Иматиниб	Модуляция иммунного ответа	[105]	60	60 (43), ТЛТ	Уменьшение тяжести по NIHSS к 90-суткам
Галлат эпигаллокатехина	Антиоксидантный	[106]	371	371 (185), ТЛТ	В подгруппе с ТЛТ в период от 3 до 5 ч с момента возникновения инсульта назначение препарата было ассоциировано с более низким баллом по NIHSS к концу 1-х и 7-х суток
Верапамил	Вазоактивный, блокатор кальциевых каналов	[107]	104	11 (11), МТ 93 (31), МТ	Периоперационное введение препарата безопасно

Окончание таблицы см. на след. странице

Исследования нейропротективных соединений в комбинации с РТ (с сортировкой по дате первой релевантной публикации). (Окончание)  
 Studies of neurocytoprotective substances combined with reperfusion (sorted by the date of the first relevant publication). (Ending)

Препарат	Эффект в ЦНС при ИИ	Источник	Число пациентов		Результаты в комбинации с РТ
			Итого <sup>1</sup>	пациенты с РТ <sup>2</sup> (из них получили нейроцитопротекцию), вид РТ	
Натализумаб (Н)	Модуляция нейровоспаления	[108]	161	110 (50), ТЛТ 11 (6), ТЛТ+МТ	Нет влияния на объем инфаркта к 5-м суткам
		[109]	277	212 (139), РТ, из них: 168 (112), ТЛТ 113 (75), МТ 76 (н/д), ТЛТ+МТ	Уменьшение вероятности благоприятных исходов по МШР и ИБ на 90-й день при назначении Н
ЗКЗА-АРС	Модуляция нейровоспаления	[110]	110	59 (35), ТЛТ 5 (3), МТ 46 (28), ТЛТ+МТ	Назначение ЗКЗА-АРС ассоциировалось с гематомой меньшего объема
Перфторпентан (П)	Антигипоксический	[111]	24	14 (11), ТЛТ 1 (1), МТ 6 (4), ТЛТ+МТ	В группе П отмечалась более благоприятная динамика NIHSS к 7-м суткам (или к моменту выписки) и по МШР к 90-м суткам
Отаплимастат (О)	Модуляция нейровоспаления	[112]	80	1-й этап: 10 (10), ТЛТ 1 (1), ТЛТ+МТ 2-й этап: 46 (29), ТЛТ 19 (14), ТЛТ+МТ	Назначение О безопасно, исход по МШР на 90-е сутки более благоприятный, чем в контрольной группе
Неринетид (Н)	Модуляция нитроэргического стресса	[113]	1105	659 (330), ТЛТ+МТ 446 (219), МТ	Более благоприятные исходы в подгруппе с МТ
Теофиллин (Т)	Вазоактивный	[114]	64	64 (33), ТЛТ	Более значимое уменьшение тяжести симптоматики по NIHSS через 24 ч в группе Т; нет влияния на размер инфаркта и 90-дневные исходы по МШР
Нелонемдас (Н)	Модуляция глутаматной эксайтотоксичности	[115]	209	118 (83), ТЛТ+МТ и/или АП <sup>8</sup> 65 (39), МТ и/или АП <sup>8</sup>	Тенденция к более благоприятным исходам по МШР к концу 12-й недели заболевания у пациентов, дополнительно получавших Н
Бутилфталид (Б)	Мультимолекулярный, механизм неизвестен	[116]	1216	837 (417), ТЛТ 368 (184), МТ или ТЛТ+МТ	Назначение Б+РТ увеличивало вероятность благоприятного исхода по МШР
АрТOLL	Модуляция нейровоспаления	[117]	119	85 (56), ТЛТ+МТ 54 (28), МТ	Назначение АрТOLL безопасно, в ОГ меньшая летальность и более благоприятные исходы по МШР к 90-м суткам по сравнению с КГ

Примечание. <sup>1</sup> — количество включенных пациентов РКИ (или общее число включенных пациентов исследования иного дизайна); <sup>2</sup> — общее число пациентов, которым проведена РТ; <sup>3</sup> — общее число пациентов с ТЛТ в популяции ITT 204, в работе представлены только данные РР; <sup>4</sup> — сравнено представлено только первое РКИ, впоследствии было проведено более 20 рандомизированных и нерандомизированных РКИ; <sup>5</sup> — преимущественно запланированный субанализ РКИ URICO-ICTUS [79]; <sup>6</sup> — данные обобщенного анализа РКИ SAINT-1 и SAINT-2 [83]; <sup>7</sup> — результаты метаанализа [92] подгруппы РКИ ЭПИКА [90] и 2 рандомизированных РКИ с отличающимся дизайном [89, 91]; <sup>8</sup> — часть пациентов получила баллонную АП или АП со стентированием (n=17); АП — индекс Бартел; МШР — модифицированная шкала Ранкина; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здоровья.  
 Note. <sup>1</sup> — the total number of randomized patients in RCT (or the total number of study patients for other studies); <sup>2</sup> — the total number of patients who received IVT was 204, only PP data is published; <sup>3</sup> — only the first RCT is presented, because there are more than 20 randomized and non-randomized edaravone trials to date; <sup>4</sup> — prespecified URICO-ICTUS post-hoc subgroup analysis [79]; <sup>5</sup> — SAINT-1 and SAINT-2 RCT pooled analysis [83]; <sup>6</sup> — metaanalysis [92] of EPICA IVT subgroup [90] and population from 2 non-RCT studies with different design [89, 91]; <sup>8</sup> — some of the patients were treated with balloon or stent AP; AP — angioptlasty; BI — Barthel Index; MRS — modified Rankin scale; MT — mechanical thrombectomy; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, RCT — randomized controlled trial.



по NIHSS по сравнению со стандартной терапией [118]. При изучении влияния на реабилитацию М назначался в течение 10 дней в/в капельно по 500 мг/сут с последующим приемом внутрь повышенной дозы (250 мг 3 раза/сут 8 нед). Пациенты ОГ имели более положительную динамику индекса мобильности Ривермид по сравнению с группой сравнения [119].

Первое исследование препарата Мексидол в составе комбинированной РТ было опубликовано в 2012 г. [89]. Мексидол и ТЛТ были назначены 46 пациентам, а 70 пациентам была проведена только ТЛТ. Пациенты, получавшие М в дозе 500 мг в сут в/в капельно, имели к концу 3-й недели заболевания меньший балл по шкале NIHSS и лучший функциональный исход по индексу Бартел (ИБ). В исследовании ЭПИКА небольшая часть пациентов также получала М и ТЛТ [90]. К 67–71-м суткам сочетание ТЛТ и М ( $n=12$ ) привело к лучшему исходу по МШР по сравнению только с ТЛТ ( $n=12$ ). Другим направлением является изучение эффективности применения Мексидола на догоспитальном этапе. В ретроспективном исследовании было установлено, что у пациентов, получавших М на догоспитальном этапе и которым впоследствии проводилась ТЛТ [91], сумма баллов по шкале NIHSS к 10-м суткам была меньше, чем у пациентов только с ТЛТ.

По данным метаанализа [92] было отмечено, что ТЛТ+М превосходит по эффективности только ТЛТ в уменьшении симптоматики по шкале NIHSS на 7–10-е сутки. Особый интерес представляют данные о сопоставлении *in vitro* Мексидола и Эдаравона (Э) [120]. На клеточной линии НЕК293 было показано, что М в значительно меньшей степени, чем Э, снижал жизнеспособность клеток, оказывая при этом более выраженный антиоксидантный эффект при моделировании окислительного стресса в широком диапазоне концентраций. Большую важность эти данные приобретают в контексте значительной доказательной базы применения Э в комбинации с ТЛТ и МТ. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности комбинированного применения препарата Мексидол с РТ, тем не менее требуется проведение отдельных РКИ, посвященных данной проблеме.

**Эдаравон.** Первое исследование Э при ИИ было проведено в 2003 г. [121]. Впоследствии было опубликовано более 20 работ, из которых значительное число было посвящено комбинации препарата с РТ. Относительным недостатком ряда исследований Э является отсутствие в них указания режима дозирования со ссылкой на инструкцию по его применению.

В исследовании S. Kono и соавт. [93] в группе ТЛТ и Э отмечена значительно более частая реканализация, но пациенты, которым не вводился Э, имели нарушение функции почек, что могло повлиять на результаты ТЛТ. В другом исследовании с аналогичным дизайном [94] также было установлено, что назначение Э и ТЛТ сопровождалось более частотой реканализацией. По данным T. Wada и соавт. [95] сочетание ТЛТ и Э ассоциировалось с лучшим восстановлением по МШР при выписке (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,57–0,96).

При сравнении раннего (до или непосредственно в момент начала ТЛТ) и позднего (в первые сутки после завершения ТЛТ) режимов дозирования была показана их сопоставимая эффективность для всех конечных точек [122]. Эффективность Э и ТЛТ по сравнению только

с ТЛТ выше в отношении увеличения частоты реканализации, уменьшения геморрагических осложнений и выраженности неврологического дефицита по NIHSS [96]. В исследовании PROTECT4.5 [123] было установлено, что назначение Э и ТЛТ сопровождалось меньшей частотой симптомной геморрагической трансформации и более благоприятными исходами по МШР. Учитывая возможную неоднозначность трактовки целей и методологии этих двух исследований, в **таблице** эти работы не указываются.

В одном из наиболее крупных ретроспективных исследований ( $n=12471$  пациент) по изучению эффективности сочетания Э и МТ или Э и этапная РТ было показано, что сочетание Э и любой РТ сопровождалось меньшей частотой внутричерепных кровоизлияний, внутрибольничной летальности и инвалидизации по МШР к моменту выписки [97].

В 2022 г. опубликованы два метаанализа, которые имели ряд ограничений из-за гетерогенности анализируемых исследований Э, различных временных точек и шкал [98, 124]. В метаанализе K. Zhao и соавт. [98] для общей выборки было отмечено статистически значимое положительное влияние Э на ИБ в разные временные промежутки, на оценку по шкале NIHSS и тенденции к положительному влиянию на исходы по МШР. Сочетание Э и ТЛТ ассоциировано с лучшей реканализацией и лучшим восстановлением в краткосрочной перспективе по сравнению только с ТЛТ; отмечена тенденция к лучшей динамике по МШР при сочетании Э и ТЛТ.

В настоящее время завершены два РКИ [125, 126], в которых изучалась модификация препарата (эдаравон дексборнеол) с предполагаемой противовоспалительной активностью. По результатам этих исследований Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение препарата при ИИ. Тем не менее его комбинация с РТ отдельно пока не изучалась.

Альбумин в высокой концентрации потенциально может уменьшать объем инфаркта, отека ГМ, модулировать регионарную перфузию и гемодинамику. Эффективность 25% альбумина в дозе 2 г/кг в/в (8 мл/кг, максимум 750 мл) в первые 5 ч после ИИ изучалась в РКИ ALIAS [99]. Из 749 пациентов, которым проводилась ТЛТ, 376 получили 25% альбумин в течение 2 ч. Влияния препарата на первичный исход (оценка 0–1 балл по МШР или 0–1 балл по NIHSS на 90-е сутки) подтверждено не было. В остром периоде ИИ не только снижение концентрации альбумина в плазме, но и изменение пространственной структуры его молекулы уменьшает его антиоксидантную активность [127].

#### **Прямые и не прямые модуляторы глутаматной эксайтотоксичности**

Изучение препаратов, модулирующих глутаматную эксайтотоксичность, в целом не выявило их значимого клинического эффекта, за исключением нелонемдаза, назначение которого в сочетании с РТ сопровождалось тенденцией к более благоприятным исходам по МШР к концу 12-й недели по сравнению с группой только с РТ [115], что послужило основанием для проведения РКИ III фазы.

## Пептидные препараты

Церебролизин (Ц) — комплексный нейропептидный препарат с нейротрофической, нейроцитопротективной, нейромодуляторной, нейрометаболической активностью. В 2012 г. проведено исследование Ц с рандомизацией 1070 пациентов [128]. ТЛТ проводилась только в небольшой части случаев (у 94 пациентов, из которых 50 получали препарат в дозе 30 мл внутривенно в течение 10 сут). В общей выборке не подтверждено влияние препарата на оценку по ИБ, МШР и NIHSS, аналогичный результат был получен по результатам субанализа подгруппы ТЛТ. В 2013 г. были рандомизированы 119 пациентов, которым проводилась ТЛТ, препарат в дозе 30 мл в течение 10 сут начиная с момента проведения ТЛТ [87]. Влияние препарата на 90-дневные исходы по МШР подтверждено не было, но в первые 10 дней лечения пациенты с Ц имели статистически значимо более благоприятную динамику по шкале NIHSS. В 2023 г. в исследовании CERENETIS был рандомизирован 341 пациент, каждому из которых проводилась ТЛТ, из них 126 получали 30 мл Церебролизина в течение 14 сут начиная с момента проведения ТЛТ [88]. В основной группе отмечено уменьшение частоты симптомной гемморрагической трансформации после ТЛТ.

## Модуляторы нейровоспаления и/или апоптоза

Другим направлением является изучение нейроцитопротективного действия препаратов, влияющих на нейровоспаление и/или апоптоз. К настоящему времени выполнены исследования по изучению уже известных препаратов, а также новых моноклональных антител и рекомбинантных препаратов (см. таблицу). Назначение финголимона (Ф) уменьшает реперфузионное повреждение, улучшает клиническую симптоматику по NIHSS через 24 ч и по МШР на 90-е сутки по сравнению только с ТЛТ [102, 103]. Ф улучшал коллатеральный кровоток, но при этом приводил к более частому развитию в основном бессимптомной гемморрагической трансформации.

Другим препаратом, действие которого изучается при ИИ, является Натализумаб (Н). В РКИ II фазы АСТИОН [108] назначение Н значимо не влияло на размер инфаркта на 5-е сутки (основной изучавшийся исход). В другом исследовании [109] был выявлен отрицательный эффект Н с уменьшением благоприятных исходов по МШР и ИБ на 90-й день (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,39—0,93).

## Вазоактивные средства

Ряд исследований посвящен оценке действия вазоактивных препаратов при ИИ (см. таблицу). В то же время отделить нейроцитопротективный эффект от сосудистого представляется достаточно сложным.

## Препараты, модулирующие нитрозативный стресс, и препараты с другими механизмами действия

К модуляторам нитрозозависимого стресса относится Неринетид (Н). Согласно предварительным результатам, назначение Н на догоспитальном и госпитальном этапах может улучшить функциональный исход (см. таблицу). Из препаратов с другими механизмами действия изучалась эффективность цитонейропротективного действия налмефена, ренинотана, симвастатина, перфторпентана, бутилфиалида и др. (см. таблицу). Представленные на текущий момент результаты не подтверждают их клинического эффекта.

## Заключение

Таким образом, ряд исследований свидетельствует об эффективности сочетания РТ и полимодальных нейроцитопротекторов. Одним из таких препаратов является Мексидол, применение которого приводит к более благоприятному эффекту в отношении исхода заболевания. Другим потенциально эффективным препаратом в комбинации с ТЛТ является Эдаравон. В то же время экспериментальные данные свидетельствуют о более мощном антиоксидантном потенциале и более широком диапазоне безопасных доз Мексидола. Из немедикаментозных методов на сегодняшний день относительно перспективной представляется нормобарическая гипероксигенация в комбинации с РТ, хотя имеющихся данных недостаточно для каких-либо однозначных выводов, кроме того, неясна безопасность стандартного применения этого подхода с точки зрения развития осложнений со стороны дыхательной системы.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Scott CA, Li L, Rothwell PM. Diverging temporal trends in stroke incidence in younger vs older people: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1036-1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1520>
3. Yperzeele L, Shoamanesh A, Venugopalan YV, et al. Key design elements of successful acute ischemic stroke treatment trials. *Neurol Res Pract.* 2023;5(1):1. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00221-9>
4. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss W-D, et al. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(9):1836-1851. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.93>
5. Symon L. Flow thresholds in brain ischaemia and the effects of drugs. *Br J Anaesth.* 1985;57(1):34-43. <https://doi.org/10.1093/bja/57.1.34>
6. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci.* 2021;24(9):1198. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00904-7>
7. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468(7321):232-243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>

8. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487-1559. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>
9. Wu L, Wu W, Tali ET, et al. Oligemia, penumbra, infarction: understanding hypoperfusion with neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(4):599-609. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.06.013>
10. van Putten MJAM, Fahlke C, Kafitz KW, et al. Dysregulation of astrocyte ion homeostasis and its relevance for stroke-induced brain damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5679. <https://doi.org/10.3390/ijms22115679>
11. Ludhiadch A, Sharma R, Muriki A, et al. Role of calcium homeostasis in ischemic stroke: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(1):52-61. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210212141232>
12. Shen Z, Xiang M, Chen C, et al. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113125>
13. Мартынов М.Ю., Журявлева М.В., Васюкова Н.С. и др. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):16-27. Martynov MYu, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(1):16-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301116>
14. Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4243. <https://doi.org/10.3390/ijms23084243>
15. Chen X, Chen H, Xu M, et al. Targeting reactive nitrogen species: a promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(1):67-77. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.82>
16. Yu H, Chen X, Guo X, et al. The clinical value of serum xanthine oxidase levels in patients with acute ischemic stroke. *Redox Biol*. 2023;60:102623. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102623>
17. Кольцов И.А., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(S1):62-68. Koltsov IA, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(S1):62-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1S-62-68>
18. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(1):80-91. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.003>
19. Tuo Q-Z, Zhang S-T, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2022;42(1):259-305. <https://doi.org/10.1002/med.21817>
20. Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog Neurobiol*. 2018;163-164:144-171. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.001>
21. Кольцов И.А., Шукин И.А., Чубыкин В.И., Фидлер М.С. Механизмы нейровоспаления и тромбовоспаления при цереброваскулярной патологии и сосудистых когнитивных нарушениях. *Терапия*. 2022;8(9):61-66. Koltsov IA, Shchukin IA, Chubykin VI, Fidler MS. Neuroinflammation and thromboinflammation in cerebrovascular disease and vascular cognitive impairment. *Терапия*. 2022; 8(9):61-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.9.75-81>
22. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms23010014>
23. Zhao X, Wang H, Sun G, et al. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage. *J Neurosci*. 2015;35(32):11281-11291. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1685-15.2015>
24. Gu W, Brännström T, Jiang W, et al. Vascular endothelial growth factor A and C protein up-regulation and early angiogenesis in a rat photothrombotic ring stroke model with spontaneous reperfusion. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;102(3):216-226. <https://doi.org/10.1007/s004010100370>
25. Greenberg DA, Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(10):1753-1761. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1282-8>
26. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc*. 1958;167(14):1705-1709. <https://doi.org/10.1001/jama.1958.02990310011002>
27. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):4-14. Gusev EI, Martynov MYu, Iasamanova AN, et al. Thrombolytic therapy of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181224>
28. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion. *Neurology*. 1963;13:927-937. <https://doi.org/10.1212/wnl.13.11.927>
29. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke*. 1976;7(2):135-142. <https://doi.org/10.1161/01.str.7.2.135>
30. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42(5):976-982. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.5.976>
31. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
32. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*. 2000;31(4):811-816. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.4.811>
33. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019-2026. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2019>
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245-1251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
35. Multicenter Acute Stroke Trial — Europe Study Group, Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335(3):145-150. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607183350301>
36. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4)
37. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
38. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36(1):66-73. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c>
39. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):141-150. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70267-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70267-9)
40. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37(5):1227-1231. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217403.66996.6d>
41. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>

42. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
43. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, et al. Tenecteplase vs Alteplase in acute ischemic stroke within 4.5 hours: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Neurology*. 2024;103(9):e209903. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209903>
44. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset In Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721-728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6)
45. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282(21):2003-2011. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2003>
46. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-1438. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d>
47. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-2768. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544957>
48. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-1240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9)
49. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61384-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61384-1)
50. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
51. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
52. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
53. Kolahchi Z, Rahimian R, Momtazmanesh S, et al. Direct mechanical thrombectomy versus prior bridging intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Life Basel Switz*. 2023;13(1):185. <https://doi.org/10.3390/life13010185>
54. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1981-1993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>
55. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1833-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107727>
56. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-1313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118191>
57. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1259-1271. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214403>
58. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1272-1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213379>
59. Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10414):1753-1763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02032-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02032-9)
60. Writing Committee for the TESLA Investigators, Yoo AJ, Zaidat OO, et al. Thrombectomy for Stroke With Large Infarct on Noncontrast CT: The TESLA randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(16):1355-1366. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.13933>
61. Costalat V, Jovin TG, Albuher JF, et al. Trial of thrombectomy for stroke with a large infarct of unrestricted size. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1677-1689. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314063>
62. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol*. 2013;1(3-4):185-199. <https://doi.org/10.1159/000353125>
63. Sperring CP, Savage WM, Argenziano MG, et al. No-reflow post-recanalization in acute ischemic stroke: mechanisms, measurements, and molecular markers. *Stroke*. 2023;54(9):2472-2480. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044240>
64. Lin L, Wang X, Yu Z. Ischemia-reperfusion injury in the brain: mechanisms and potential therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*. 2016;5(4):213. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000213>
65. Kaur J, Zhao Z, Klein GM, et al. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(9):945-963. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000137868.50767.E8>
66. Shuaib A, Bornstein NM, Diener H-C, et al. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke trial. *Stroke*. 2011;42(6):1680-1690. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609933>
67. Hu W, Li W, Mangal R, et al. Normobaric hyperoxia (NBHO): an adjunctive therapy to cerebrovascular recanalization in ischemic stroke. *Aging Dis*. 2023;14(5):1483. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0227>
68. Blauenfeldt RA, Hjort N, Valentin JB, et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke: The RESIST randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(13):1236-1246. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16893>
69. Chen H-S, Cui Y, Li X-Q, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: The RICAMIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(7):627-636. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13123>
70. Peng X, Wan Y, Liu W, et al. Protective roles of intra-arterial mild hypothermia and arterial thrombolysis in acute cerebral infarction. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1988. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3654-7>
71. Wu C, Zhao W, An H, et al. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2251-2260. <https://doi.org/10.1177/0271678X18790139>
72. Pruvost-Robieux E, Benzakoun J, Turc G, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation in acute ischemic stroke: pilot randomized controlled trial. *Stroke*. 2021;52(6):1951-1960. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032056>
73. Ogawa A, Yoshimoto T, Kikuchi H, et al. Ebselen in acute middle cerebral artery occlusion: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 1999;9(2):112-118. <https://doi.org/10.1159/000015908>
74. Clark WM, Raps EC, Tong DC, et al. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke*. 2000;31(6):1234-1239. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.6.1234>
75. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1719-1728. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1719>
76. Lyden P, Jacoby M, Schim J, et al. The Clomethiazole Acute Stroke Study in tissue-type plasminogen activator-treated stroke (CLASS-T): final results. *Neurology*. 2001;57(7):1199-1205. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.7.1199>
77. Krams M, Lees KR, Hacke W, et al. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(11):2543-2548. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000092527.33910.89>

78. Amaro S, Soy D, Obach V, et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(7):2173-2175. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480699>
79. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):453-460. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70054-7)
80. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M, et al. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2017;12(4):377-382. <https://doi.org/10.1177/1747493016684354>
81. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2006;354(6):588-600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052980>
82. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562-571. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070240>
83. Diener H-C, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute stroke: pooled analysis of the SAINT I and II Trials. *Stroke*. 2008;39(6):1751-1758. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.503334>
84. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(12):e647-656. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564872>
85. Teal P, Davis S, Hacke W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic/pharmacodynamic effects of a targeted exposure of intravenous repinotan in patients with acute ischemic stroke: modified Randomized Exposure Controlled Trial (mRECT). *Stroke*. 2009;40(11):3518-3525. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.551382>
86. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012;43(3):630-636. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537>
87. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D, Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013;8(2):95-104. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x>
88. Khasanova DR, Kalinin MN. Cerebrolysin as an early add-on to reperfusion therapy: risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke (CEREHETIS), a prospective, randomized, multicenter pilot study. *BMC Neurol*. 2023;23(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03159-w>
89. Чефранова Ж.Ю., Полякова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
90. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
91. Книи К.С., Демин Т.В., Адеева Л.Б. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):86-90. Knni KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):86-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-86-90>
92. Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Морозова Е.М. Влияние терапии препаратом Мексидол на регресс неврологического дефицита и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом: систематизированный обзор и метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12-2):49-60. Voznyuk IA, Kolomentsev SV, Morozova EM. The impact of therapy with Mexidol on neurological deficit and functional outcome in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12-2):49-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312312249>
93. Kono S, Deguchi K, Morimoto N, et al. Tissue plasminogen activator thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in 4 hospital groups in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(3):190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.016>
94. Kono S, Deguchi K, Morimoto N, et al. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1175-1183. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.010>
95. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):106-111. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.018>
96. Lee X-R, Xiang G-L. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;167:157-161. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.026>
97. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, et al. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2019;50(3):652-658. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023815>
98. Zhao K, Li G-Z, Nie L-Y, et al. Edaravone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2022;44(12):e29-e38. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.11.005>
99. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1049-1058. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70223-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70223-0)
100. 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>
101. Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, et al. Effect of Hyperacute Administration (Within 6 Hours) of Transdermal Glycerol Trinitrate, a Nitric Oxide Donor, on Outcome After Stroke: Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke*. 2015;46(11):3194-3201. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009647>
102. Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the immune modulator Fingolimod with Alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation*. 2015;132(12):1104-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016371>
103. Tian D-C, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed Alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow. *Ann Neurol*. 2018;84(5):717-728. <https://doi.org/10.1002/ana.25352>
104. Montaner J, Bustamante A, Garcia-Matas S, et al. Combination of Thrombolysis and Statins in Acute Stroke Is Safe: Results of the STARS Randomized Trial (Stroke Treatment With Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke*. 2016;47(11):2870-2873. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014600>
105. Wahlgren N, Thorén M, Höjeborg B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *J Intern Med*. 2017;281(3):273-283. <https://doi.org/10.1111/joim.12576>
106. Wang X-H, You Y-P. Epigallocatechin Gallate Extends Therapeutic Window of Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment for Brain Ischemic Stroke: A Randomized Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(1):24-28. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000197>
107. Fraser JF, Maniskas M, Trout A, et al. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(11):3531-3543. <https://doi.org/10.1177/0271678X17705259>
108. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of Natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(3):217-226. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30357-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30357-X)

109. Elkind MSV, Veltkamp R, Montaner J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2020;95(8):e1091-e1104. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010038>
110. Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, et al. Final Results of the RHAPSODY Trial: A Multi-Center, Phase 2 Trial Using a Continual Reassessment Method to Determine the Safety and Tolerability of 3K3A-APC, A Recombinant Variant of Human Activated Protein C, in Combination with Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombectomy or both in Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2019;85(1):125-136. <https://doi.org/10.1002/ana.25383>
111. Culp WC, Onteddu SS, Brown A, et al. Dodecafluoropentane Emulsion in Acute Ischemic Stroke: A Phase Ib/II Randomized and Controlled Dose-Escalation Trial. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2019;30(8):1244-1250.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.04.020>
112. Kim JS, Lee KB, Park J-H, et al. Safety and Efficacy of Otaplimstat in Patients with Acute Ischemic Stroke Requiring tPA (SAFE-TPA): A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Ann Neurol*. 2020;87(2):233-245. <https://doi.org/10.1002/ana.25644>
113. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetinid for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10227):878-887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30258-0)
114. Modrau B, Andersen G, Mikkelsen IK, et al. Theophylline as an Add-On to Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stroke*. 2020;51(7):1983-1990. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027446>
115. Hong JM, Lee JS, Lee Y-B, et al. Nelonemdz for Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Reperfusion Therapy: A Randomized Phase II Trial. *Stroke*. 2022;53(11):3250-3259. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039649>
116. Wang A, Jia B, Zhang X, et al. Efficacy and Safety of Butylphthalide in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):851-859. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1871>
117. Hernández-Jiménez M, Abad-Santos F, Cotgreave I, et al. Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment: A Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):779-788. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1660>
118. Годунова А.Р., Рахимова А.А., Леонтьева О.И. и др. Влияние субмаксимальных доз препарата мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в острейшем периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):27-30. Godunova AR, Rakhimova AA, Leontyeva OI, et al. An influence of submaximal (submineximal) doses of mexidol on oxidant stress and inflammation in the acute period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(2):27-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
119. Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):108-117. Belkin AA, Belkin VA, Vasilchenko IE, Pinchuk EA. Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):108-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108>
120. Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В., Ананьева П.Д., Якушева Е.Н. Антиоксидантная активность и токсичность этилметилгидроксипиридина сукцината и эдаравона в эксперименте *in vitro*. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(11):9-12. Shchul'kin AV, Abalenikhina YuV, Anan'eva PD, Yakusheva EN. Antioksidantnaya aktivnost' i toksichnost' etilmetilgidroksipiridina suksinata i edaravona v eksperimente *in vitro*. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2021;84(11):9-12. (In Russ.).
121. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(3):222-229. <https://doi.org/10.1159/000069318>
122. Aoki J, Kimura K, Morita N, et al. YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke*. 2017;48(3):712-719. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015042>
123. Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H, et al. Edaravone with and without 6 Mg/Kg alteplase within 4.5 hours after ischemic stroke: a prospective cohort study (PROTECT4.5). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):756-765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011>
124. Fidalgo M, Ricardo Pires J, Viseu I, et al. Edaravone for acute ischemic stroke — Systematic review with meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;219:107299. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107299>
125. Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone Dexborneol versus Edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial. *Stroke*. 2021;52(3):772-780. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031197>
126. Fu Y, Wang A, Tang R, et al. Sublingual Edaravone Dexborneol for the treatment of acute ischemic stroke: The TASTE-SL randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(4):319-326. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5716>
127. Мартынов М.Ю., Коплик Е.В., Шукин И.А. и др. Свойства альбумина сыворотки у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(8 2):8-14. Martynov MYu, Koplik EV, Shchukin IA, et al. Characteristics of serum albumin in patients with intracerebral hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8 2):8-14. (In Russ.).
128. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z, Cerebroslysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebroslysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012;43(3):630-636. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537>

Поступила 12.12.2024  
 Received 12.12.2024  
 Принята к печати 13.12.2024  
 Accepted 13.12.2024