



О. В. КИРИЧЕНКО, С. П. МОСКОВКО

Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова

## Сучасний погляд на підходи до нейропротекторної терапії у хворих з ішемічним інсультом. Огляд літератури

Своєчасне застосування нейропротекторних агентів має запобігати або гальмувати патогенетичні механізми, що ведуть до апоптозу клітин мозку при гострій ішемії, можливо, у ядрі інфаркту, але переважно — в зоні ішемічної пенумбри. Концепція нейропротекції має достатнє теоретичне обґрунтування, проте, з огляду на існуючі результати клінічних досліджень, питання її ефективності, безпечності й оптимальних точок прикладання й надалі залишається дискусійним. Наразі два фармакологічних агенти розглядаються найчастіше як нейропротекторні засоби при ішемічному інсульті (ІІ) — Церебролізін та Едаравон (на українському фармацевтичному ринку — Ксаврон), які мають найширшу доказову базу та користуються прихильністю практичних лікарів у намаганні забезпечити потенціал відновлення функцій у післяінсультний період.

**Мета** — вивчити наявну доказову базу щодо результатів застосування та ефективності нейропротекторних агентів — Церебролізіну та Едаравону у комплексній терапії ішемічного інсульту: вплив на результат лікування на госпітальному етапі і в середньостроковій перспективі.

Проведено пошук та аналіз за ключовими словами «ішемічний інсульт», «нейропротекція», «едаравон», «церебролізін» досліджень бази PubMed та метааналізів Кокранівської бібліотеки, опублікованих за період з 2010 до 2022 р. Критеріями відбору публікацій були наявність повного тексту або розгорнутого резюме англійською мовою.

З огляду на результати досліджень клінічні ефекти нейропротекторної терапії є значущими. Однак є повідомлення про сумнівні результати, ймовірними причинами яких можуть бути: неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації, а також терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу і режиму дозування препарату. На результат на 90-й день лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду, а також різні підходи до реабілітаційних заходів.

Необхідно провести великі клінічні дослідження з більш продуманими критеріями відбору пацієнтів для з'ясування значення нейропротекторних засобів у комплексній інтенсивній терапії пацієнтів з ІІ.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, нейропротекція, едаравон, Церебролізін.

Інсульт посідає друге місце серед причин смерті осіб віком понад 60 років і є найчастішою причиною стійкої втрати працездатності та другою за поширеністю причиною когнітивних розладів/деменції. В розвинених країнах удосконалення профілактики, невідкладної допомоги та нейро-реабілітації сприяло зменшенню тягара інсульту за останніх 30 років, тоді як у країнах із середнім і низьким рівнем доходу рівень захворюваності

та смертності від інсульту залишається високим. Також відзначено зростання захворюваності в молодших вікових групах. На частку витрат на хворих з інсультом припадає 3—7 % від загальних витрат на охорону здоров'я щорічно в країнах з високим рівнем доходу, що зумовлює величезний тягар на економіку країн [11].

Внутрішньовенний тромболізис залишається основним методом лікування ішемічного інсульту (ІІ), хоча це неідеальний метод через обмеження та ускладнення. Його використовують лише у 10 %

Стаття надійшла до редакції 23 травня 2022 р.

пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар у межах відповідного терапевтичного вікна [6].

Сучасна нейропротекторна терапія спрямована на збереження нервової тканини в зоні ядра ішемічного інсульту і, особливо — в зоні ішемічної пенумбри, що забезпечує потенціал для подальшого відновлення функцій. Потенційними мішенями для впливу нейропротекторів є ексайтотоксичність, трансмембранні потоки кальцію, активація протеаз у клітинах, апоптоз, дія вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем [5]. Таким чином, вірогідно можна впливати на ступінь неврологічного дефіциту і відповідно перебіг та наслідки мозкового інсульту.

Триває дискусія щодо нейропротекції. За останні десятиліття ефективність і безпечність численних потенційних нейропротекторних агентів досліджено на різних тваринних моделях інсульту. Отримано не досить переконливі докази ефективності. Хоча концепція нейропротекції є теоретично обґрунтованою, результати клінічних досліджень не продемонстрували її ефективності, що зумовлює скептичне ставлення до цієї групи препаратів [3]. У клінічній практиці є нагальна потреба у пошуку нейропротекторів, які були б безпечними та ефективними у поєднанні з базовою терапією і реканалізаційними методами, поліпшували результат лікування як у гострий період захворювання, так і у відновний період, та дослідженні оптимальних точок прикладання для пацієнтів з гострим ІІ [17].

Ми проаналізували можливості застосування та ефективність нейропротекторних агентів у комплексній терапії ІІ, а також їхній вплив на результат лікування на госпітальному етапі та в середньостроковій перспективі. Проведено пошук за ключовими словами «ішемічний інсульт», «нейропротекція», «edaravon», «церебролізін» досліджень у базі PubMed та метааналізах Кокранівської бібліотеки, опублікованих за період з 2010 до 2022 р. Критеріями відбору публікацій для аналізу були наявність повного тексту або розгорнутого резюме англійською мовою.

### Церебролізін

Церебролізін (EVER Neuro Pharma GmbH) — це протеолітична пептидна фракція, отримана з мозку свині, яка містить низькомолекулярні нейропептиди (10 кДа) та вільні амінокислоти, фармакодинамічні властивості яких подібні до природних нейротрофічних факторів мозку людини. Це зумовлює профілактику гострого нейронального пошкодження шляхом запобігання загибелі клітин, пригнічення утворення вільних радикалів і запалення, а також протидії ексайтотоксичності, що може також поліпшити та прискорити відновлення неврологічних функцій [10].

У численних клінічних дослідженнях отримано суперечливі результати щодо ефективності застосування Церебролізіну: в одних дослідженнях

клінічна значущість та ефективність препарату були порівнянні з такими плацебо, в інших виявлено очевидну користь для пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом, зокрема в комбінації з тромболітичною терапією [14, 22].

Церебролізін не схвалено для використання в США, але його широко використовують у клінічній практиці у більш ніж 50 країнах, зокрема в Україні, хоча результати численних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності та безпечності препарату є суперечливими [9, 20].

Підвищення ефективності лікування ІІ Церебролізином у комбінації з тромболітичною терапією доведено в дослідженні W. Lang та співавт. (2012). Пацієнтам призначали 30 мл Церебролізіну внутрішньовенно щоденно, починаючи через 1 год після процедури тромболілізу, протягом 10 днів. Позитивну тенденцію до прискорення відновлення відзначено на 5-й та 10-й день терапії за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) та індексом Бартел. Найбільшу різницю зафіксували на 10-й день — 72,2 порівняно з 50,8% у групі плацебо. Така тенденція зберігалася до 30-го дня, але була відсутня під час оцінки на 90-й день, оскільки показники основної та контрольної груп майже зрівнялися. Проте той факт, що майже половина пацієнтів досягла 0 та 1 бала за МШР через 3 міс спостереження в обох групах свідчить на користь застосування комбінації Церебролізіну з альтеплазою порівняно з використанням лише тромболітичної терапії [12].

Протягом останніх двох років Церебролізін включено до клінічних рекомендацій таких організацій, як Австрійська асоціація з боротьби з інсультотом (ASS, 2018), Німецьке товариство нейрореабілітації (DGNR, 2020), та в оглядах доказових даних щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (EBRSR, 2020).

У дослідженнях, проведених останніми роками, відзначено позитивний вплив застосування Церебролізіну в комбінації зі стандартною реабілітаційною програмою у хворих з моторними порушеннями [4]. Так, у дослідженні CARS (Cerebrolysin and Recovery After Stroke) продемонстровано ефективність застосування препарату в дозі 30 мл внутрішньовенно протягом 21 дня у хворих з порушенням моторної функції верхніх кінцівок. Пацієнтам проведено також стандартизовану реабілітаційну програму протягом 21 дня, починаючи із 72-ї години від початку інсульту. Під час оцінювання відновлення рухової функції верхніх кінцівок на 90-й день за допомогою Action Research Arm Test (ARAT) значну перевагу відзначено в групі Церебролізіну порівняно з плацебо (критерій Манна—Уїтні 0,71 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,63—0,79),  $p < 0,0001$ ) [16].

W. H. Chang та співавт. виявили користь застосування Церебролізіну у пацієнтів з грубими

моторними порушеннями, але не у хворих з легким та середнім ступенем порушення моторної функції [7].

У дослідженні R. M. Martinez (2017) відзначено позитивний вплив Церебролізину на зменшення спастичності за модифікованою шкалою Ешворта (Ashworth Scale), поліпшення моторики за Manual Muscle Testing (MMT) і кращу функціональну здатність за МШР у пацієнтів з моторними порушеннями. Однак не було враховано початкових показників ступеня порушення рухових функцій [14].

На сьогодні значна спільнота провідних медичних та реабілітаційних товариств (Австрія, Німеччина, Польща, Канада) прийняли чинну доказову базу щодо ефективності та корисності застосування Церебролізину в гострому періоді ішемічного інсульту і внесли його як рекомендацію у діючі гайдлайни по відновленню функцій верхньої кінцівки після інсульту. Не слід також забувати і про плюрипотентну дію Церебролізину: численні, хоча й недостатньо масштабні дослідження вказують на вплив його застосування на когнітивні та емоційні наслідки інсульту, зменшення ризику розвитку деменції тощо.

### Едаравон

У 2018 р. на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився нейропротекторний препарат Ксаврон (Юрія-фарм). Цей препарат представлений на японському ринку з 2001 р. Едаравон включено до японських протоколів лікування, а також схвалено АНА/ASA (Американська кардіологічна асоціація і Американська асоціація з вивчення інсульту) для раннього лікування пацієнтів з мозковим інсультом [1].

Вивільнення великої кількості жиророзчинних і водорозчинних пероксидних радикалів при мозковому інсульті є одним з основним чинників судинних порушень головного мозку, пов'язаних з ішемією. Едаравон є низькомолекулярною антиоксидантною сполукою, яка взаємодіє з пероксидними радикалами, зменшуючи їхню активність. Потенційними мішенями для застосування едаравону є зменшення токсичної дії на ендотелій судин, проникності гематоенцефалічного бар'єра, зменшення достовірності набряку мозку, пригнічення міграції лейкоцитів і активності вторинного запалення. Такий механізм дії зумовлює гальмувальний вплив препарату на ранній та пізній етапи ішемічного процесу, а також захисні властивості при реперфузійному ушкодженні. При ранньому застосуванні едаравон сприяє регресу неврологічної симптоматики, прискорює відновлення і впливає на функціональний результат лікування [19].

Проведено багато масштабних рандомізованих клінічних досліджень, в яких отримано обнадійливі результати застосування едаравону у пацієнтів з гострим ІІ, зокрема у поєднанні з реперфузійними методиками.

В одному з масштабних японських ретроспективних когортних досліджень (Effect of Edaravone on

Neurological Symptoms in Real World Patients With Acute Ischemic, 2019) з участю 61048 пацієнтів вивчено вплив застосування едаравону у пацієнтів з гострим ІІ під час госпітального періоду. Препарат був корисним для будь-якого підтипу інсульту. Оцінка за шкалою NIHSS при виписуванні була статистично значущо нижчою у пацієнтів, які отримували лікування едаравоном, порівняно з контрольною групою. Як відомо, значним клінічним поліпшенням вважають зниження оцінки за NIHSS на  $\geq 4$  балів. У цьому дослідженні поліпшення не перевищувало 1 бал.

Одне з досліджень продемонструвало, що показник NIHSS за період від госпіталізації до виписування поліпшився на 2,2 бала без лікування, що дає підставу припустити, що хоча едаравон може поліпшувати неврологічні симптоми, його клінічний вплив має деякі обмеження. Найсприятливіші результати лікування зареєстровано у найтяжчих пацієнтів ( $\geq 15$  балів за NIHSS на момент госпіталізації). Дослідники припустили, що кращий ефект досягатиметься у разі кардіоемболічного варіанта інсульту, оскільки він зазвичай перебігає тяжче, а реперфузія після кардіоемболії є джерелом вивільнення великої кількості вільних радикалів. Меншу користь відзначено при лакунарному варіанті через меншу кількість вільних радикалів. Виявлено часозалежний ефект препарату: термін призначення едаравону прямо пропорційно корелював з результатом лікування незалежно від підтипу інсульту, але дозу препарату в дослідженні не враховували [12].

У низці досліджень виявлено безпечність та ефективність застосування едаравону у поєднанні з реканалізаційними методиками [8, 14].

У разі комбінації з тромболітичною терапією рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA) легше досягали швидкого відновлення кровотоку, а функціональний стан пацієнтів був статистично значущо кращим (скориговане відношення шансів (СВШ) 0,74 (95 % ДІ 0,57—0,96)) [8].

У масштабному проспективному обсерваційному дослідженні PROTECT 4.5 з участю 11 126 пацієнтів вивчали ефективність та безпечність раннього призначення едаравону (протягом перших 4,5 год від початку ІІ) у поєднанні з тромболітичною терапією та як монотерапії. В групі комбінованого лікування едаравоном і альтеплазою в дозі 0,6 мг/кг маси тіла (рекомендована доза в більшості країн — 0,9 мг/кг маси тіла) відзначено збільшення частки пацієнтів з добрим результатом лікування (початкова оцінка за NIHSS  $\geq 16$  балів). Рівень госпітальної смертності був значно нижчим у групі Едаравон + tPA серед пацієнтів з оцінкою за NIHSS  $\geq 11$  балів ( $p < 0,0001$ ). Імовірно, кращий результат лікування отримано за рахунок зменшення частоти випадків внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) протягом 36 год в основній групі лікування, що сприяло зменшенню частки пацієнтів з поганим результатом лікування (5—6 балів за МШР) на 90-й день захворювання. Зменшення частоти

ВЧК також могло бути пов'язане з використанням меншої дози тромболітика [19].

Метою дослідження S. Kono та співавт. (2014) було оцінити ефективність та безпечність застосування тромболітизму та едаравону у хворих старшої вікової групи ( $\geq 80$  років). У тих, хто отримував едаравон, частіше мала місце реканалізація (61,8%,  $p < 0,01$ ), кращим був показник функціональної здатності за МШР через 3 міс ( $p < 0,01$ ). Зазначена комбінація була безпечною і ефективною у хворих старечого віку ( $\geq 80$  років). Отже, едаравон продемонстрував синергічний фармакодинамічний ефект при комбінованій терапії з rtPA щодо досягнення реканалізації та зменшення частоти випадків геморагічної трансформації у хворих старшої вікової групи.

М. В. Enomoto та співавт. проаналізували ефективність та безпечність поєднання едаравону з ендovasкулярним лікуванням при ІІ. Регресійний аналіз виявив сильний зв'язок між призначенням комбінованого лікування і кращим функціональним результатом по закінченні госпітального періоду (32,3% — в основній групі, 25,9% — у контрольній групі; СВШ 1,21 (95% ДІ 1,03—1,41)). Про безпечність такої комбінації свідчила частота випадків ВЧК (відповідно 1,4 та 2,7%; СВШ 0,55 (95% ДІ 0,37—0,82)) і госпітальної смертності (9,9 та 17,4%; СВШ 0,52 (95% ДІ 0,43—0,62)) [8].

Оскільки вітчизняний аналог едаравону — Ксаврон з'явився недавно, кількість досліджень його ефективності мала. Найбільшим дослідженням в Україні є мультицентрове дослідження СТІКс (супутня терапія інсульту Ксавроном) з участю 1000 хворих. Пацієнти основної групи отримували Ксаврон у дозі 30 мг внутрішньовенно двічі на добу протягом 7—9 діб залежно від терміну клінічної стабілізації стану, пацієнти контрольної групи — стандартну терапію. Первинним показником ефективності було поліпшення свідомості за шкалою ком Глазго протягом перших 3—5 діб від початку захворювання. Частка пацієнтів з легким перебігом була статистично значущо більшою в групі Ксаврону (86,5 і 57,0% відповідно,  $p < 0,001$ ). Незважаючи на те, що частка тяжких

інсультів за NIHSS на момент госпіталізації переважала в основній групі, при оцінці по закінченні госпітального періоду результат лікування був кращим у цій групі. Відзначено зниження оцінки на  $(6,34 \pm 0,22)$  і  $(7,46 \pm 0,27)$  бала відповідно ( $p < 0,001$ ). При аналізі функціональної здатності за МШР на 90-й день захворювання оцінка 0—2 бали (мінімальний неврологічний дефіцит, пацієнт спроможний виконувати основні побутові справи) переважала в групі активного лікування  $(65,4$  та  $56,1\%$ ,  $p = 0,0029$ ) [2].

Отже, з огляду на результати досліджень, клінічні ефекти застосування нейропротекторної терапії є значущими (швидший регрес неврологічного дефіциту, особливо у пацієнтів з тяжким інсультом, досягнення кращого результату лікування у разі поєднання з тромболітичною терапією та ендovasкулярним втручанням, зменшення частоти несприятливих явищ під час госпітального періоду, краще досягнення функціональної незалежності пацієнтів у середньостроковій перспективі). Однак є повідомлення про сумнівні результати.

Існують кілька ймовірних причин непереконливих результатів застосування нейропротекторів: неврахування рівня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації (усунення легкого неврологічного дефіциту може відбутися на тлі базисної терапії або взагалі без лікування, тоді як при тяжкому неврологічному дефіциті функції відновлюються триваліше), а також терапевтичного вікна для призначення лікарського засобу (відомо, що кращий результат спостерігається, якщо розпочати лікування в перші 4,0—4,5 год) і режиму дозування препарату. На результат на 90-й день лікування могли впливати такі чинники, як коморбідна патологія, ускладнення госпітального періоду (геморагічна трансформація інфаркту, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, набряк мозку тощо), а також різні підходи до реабілітаційних заходів.

Необхідно провести великі клінічні дослідження з більш продуманими критеріями відбору пацієнтів для з'ясування значення нейропротекторних засобів у комплексній інтенсивній терапії пацієнтів з ІІ.

Статтю опубліковано за підтримки представництва в Україні «Евер Фарма ГмбХ».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу — О. К., С. М.; збір матеріалу, написання тексту — О. К.; редагування — С. М.

## Література

1. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного аміотрофічного склерозу // Аптека. — 2018. — № 31 (1152). — С. 2.
2. Московко С. П., Кириченко О. В., Руденко Г. С. Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) // Міжнародний неврологічний журнал. — 2021. — № 5. — С. 21—33. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519>.
3. Прокопів М. М., Рогоза С. В., Трепет Л. М. та ін. Фактори ризику, структура та наслідки гострого періоду інсульту у місті Києві за результатами прагматичного спостереження // Український медичний часопис. — 2017. — № 2.
4. Спеціалізований медичний портал «Здоров'я України». Consilium. Відновлення після інсульту: актуальні рекомендації. Церебралізін — роль у постінсультній нейрореабілітації. — 2021. <https://health-ua.com/article/63645-tcerebralizin-rol-upostinsultnij-nejroreabilitac>.
5. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (адаптована клінічна настанова). — К.: Видавець Д. В. Гуляєв, 2012. — 144 с.

6. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas, A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // *Lancet. Neurology*. — 2016. — Vol. 15(8). — P. 869—881. doi: 10.1016/s1474-4422(16)00114-9.
7. Chang W. H., Park C., Kim D. Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // *BMC Neurology*. — 2016. — Vol. 16(1). — P. 31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z.
8. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy // *Stroke*. — 2019. — Vol. 50(3). — P. 652—658. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023815>.
9. Fiani B., Covarrubias C., Wong A. et al. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes // *Neurological Sciences*. — 2021. — Vol. 42(4). — P. 1345—1353. doi: 10.1007/s10072-021-05089-2.
10. Heiss W. D., Brainin M., Bornstein N. M.; Tuomilehto, Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43(3). — P. 630—636. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
11. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Seminars in Neurology*. — 2018. — Vol. 38(02). — P. 208—211. doi: 10.1055/s-0038-1649503.
12. 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. — Vol. 50(7). — P. 1805—1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
13. 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. — Vol. 22(7). — P. 1175—1183. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.010.
14. Lang W., Stadler C. H., Poljakovic Z. 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*. — 2012. — Vol. 8(2). — P. 95—104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
15. Martinez R. M. Efficacy of Cerebrolysin in the reduction of spasticity during stroke rehabilitation // *J. Med. Life*. — 2017. — Vol. 10(3). — P. 161—166.
16. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami, H., Egashira Y., Shirakawa M. Tomogane. Effect of Edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: Subanalysis of RESCUE-Japan Registry // *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*. — 2015. — Vol. 55(3). — P. 241—247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
17. Moretti A., Ferrari F., Villa R. F. Neuroprotection for ischaemic stroke: Current status and challenges // *Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 146. — P. 23—34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.003.
18. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoernberg V. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) // *Stroke*. — 2015. — Vol. 47(1). — P. 151—159.
19. 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. — Vol. 345(1—2). — P. 106—111. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.018.
20. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? // *J. Clin. Biochem. — Nutr.* — 2018. — Vol. 62(1). — P. 20—38. doi: 10.3164/jcbs.17-62.
21. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H. 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. — Vol. 26(4). — P. 756—765. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011.
22. Ziganshina L. E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — N 4. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.

O. V. KYRYCHENKO, S. P. MOSKOVKO

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

## A modern view of approaches of neuroprotective therapy in patients with ischemic stroke. Review

Timely use of neuroprotectors for treatment of ischemic stroke should prevent or inhibit the pathogenetic mechanisms that lead to apoptosis of brain cells, both in the nucleus of the infarct and in the ischemic penumbra. The concept of neuroprotection has a sufficient scientific basis, but the questions of its effectiveness, safety and optimal points of application remain controversial, taking into account the available results of clinical trials. Currently, two pharmacological agents are most commonly used as neuroprotective agents in ischemic stroke (IS) — Cerebrolysin and Edaravone (in the Ukrainian pharmaceutical market — Xavron). They have the broadest evidence base and are favored by practitioners to provide the potential for recovery in the post-stroke period.

**Objective** — to investigate the available evidence base of results of admission and effectiveness of neuroprotective agents — Cerebrolysin and Edaravone in treatment of IS: the impact to the outcome of treatment during hospital period and in the medium term.

A search was conducted for studies and metaanalysis for the Key words «ischemic stroke», «neuroprotection», «edaravone», «cerebrolysin» in the PubMed database and the Cochrane Library, published between 2010 and 2022. The selection criteria for publications were the availability of a full text or a detailed summary in English.

Given the results of research, the clinical effects of neuroprotective therapy are significant. However, there are reports of questionable results, the probable causes of which may be: failure to take into account the level of neurological deficit at the time of hospitalization, as well as the therapeutic window for the appointment of the drug and the dosage regimen. The outcome on the 90th day of treatment could be influenced by factors such as comorbid pathology, complications of the hospital period, as well as different approaches to rehabilitation measures.

Large clinical trials with more sophisticated patient selection criteria are needed to determine the importance of neuroprotective agents in the complex intensive care of patients with IS.

**Key words:** ischemic stroke, neuroprotection, edaravone, cerebrolysin.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Кириченко О.В., Московко С.П. Сучасний погляд на підходи до нейропротекторної терапії у хворих з ішемічним інсультом. Огляд літератури // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 12—16. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-12>.

Kyrychenko O.V., Moskovko S.P. A modern view of approaches of neuroprotective therapy in patients with ischemic stroke. Review (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:12-16. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-12>.