

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
AssociationSM

A Division of American
Heart Association



Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Jr, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors,
Bart M. Demaerschalk, Pooja Khatri, Paul W. McMullan, Jr, Adnan I. Qureshi, Kenneth
Rosenfield, Phillip A. Scott, Debbie R. Summers, David Z. Wang, Max Wintermark and
Howard Jonas

Stroke. published online January 31, 2013;

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

Руководство по раннему лечению ишемического инсульта у взрослых

Март 2013



Нейропротекторные агенты

- ✘ Нейропротекция относится к терапевтической концепции непосредственного воздействия на мозговую ткань с целью ее сохранения или отсрочивания инфаркта в зоне пенумбры (в отличии от реперфузии ткани мозга).
- ✘ Ввиду того, что большинство потенциальных нейропротекторов, по всей видимости, безопасны и потенциально эффективны как при геморрагическом, так и при ишемическом инсульте, **идеальная нейропротективная терапия должна начинаться как можно раньше, включаться в догоспитальный этап лечения и комбинироваться с такими подходами как нейровизуализация с последующей фибринолитической терапией или эндоваскулярной реваскуляризацией.**



Фармакологические нейропротекторные агенты

- ❌ Потенциальные терапевтические стратегии включают ограничение эффектов эксайтотоксичных аминокислот, таких как глутамат, трансмембранного перемещения кальция, внутриклеточной активации протеаз, апоптоза, повреждений, вызванных свободными радикалами, воспалительного ответа; и восстановление мембран.
- ❌ Существует более 1000 опубликованных работ по применению различных экспериментальных нейропротекторов при остром инсульте, базирующихся на более чем 100 клинических исследований.¹
- ❌ Большинство клинических испытаний принесли разочаровывающие результаты.

1. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol.* -2006;59:467–477.
Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke.* 2001;32:1349–1359.

Фармакологические нейропротекторные агенты

- ✘ В некоторых случаях леченные пациенты имели худший исход, чем в группе сравнения или уровень побочных эффектов был неприемлемо высоким.¹
- ✘ В большинство ранних исследований нейропротекторов лечение начиналось после общепринятого терапевтического окна 4-6 ч.²
- ✘ Несмотря на то, что некоторые из этих исследований были небольшими и имели слабый дизайн, другие были достаточно крупными и методологически сильными для предоставления важной информации.³

1. Lutsep HL, Clark WM. Neuroprotection in acute ischaemic stroke: current status and future potential. *Drugs R D*. 1999;1:3–8.

2. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55:363–389.

3. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies: the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(suppl 1):153–166.

Нимодипин

- ⊗ Нимодипин одобрен к применению для предотвращения развития ишемического инсульта у пациентов после недавнего субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга.¹
- ⊗ Нимодипин проходил тестирование в большом количестве клинических исследований, преимущественно при ишемическом инсульте, в целом, с негативными результатами.²⁻⁶
- ⊗ В некоторых работах исходы у пациентов, принимавших нимодипин, были хуже, чем в контрольной группе.^{3,6}

1. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH.; American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association [published correction appears in Stroke. 2009;40:e518]. Stroke. 2009;40:994–1025.

2. Kaste M, Fogelholm R, Erilø T, Palomäki H, Murros K, Rissanen A, Sarna S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. Stroke. 1994;25:1348–1353.

3. Wahlgren NG, MacMahon DG, DeKeyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1994;4:204–210.

4. Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Kubberling W. Double-blind study of nimodipine in non-severe stroke. Eur Neurol. 1990;30:23–26.

5. The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke [published correction appears in Stroke. 1992;23:615]. Stroke. 1992;23:3–8.

6. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Stroke. 2001;32:461–465.

Блокаторы кальциевых каналов

- ✘ Мета-анализ применения блокаторов кальциевых каналов, опубликованный в 2000 г., выявил **отсутствие эффективности препаратов данного класса** в отношении улучшения исходов после ишемического инсульта.

NMDA антагонисты

✘ Несколько N-methyl-D-aspartate (NMDA) антагонистов прошли исследование в ряде клинических испытаний с весьма негативными результатами и повышенным риском развития серьезных побочных эффектов.

1. Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, Norris J. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke*. 2000;31:347–354.
2. Grotta J, Clark W, Coull B, Pettigrew LC, Mackay B, Goldstein LB, Meissner I, Murphy D, LaRue L. Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke: results of a phase IIa randomized trial. *Stroke*. 1995;26:602–605.
3. Morris GF, Bullock R, Marshall SB, Marmarou A, Maas A, Marshall LF. Failure of the competitive N-methyl-d-aspartate antagonist Selfotel (CGS 19755) in the treatment of severe head injury: results of two phase III clinical trials: the Selfotel Investigators. *J Neurosurg*. 1999;91:737–743.
4. Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM; Aptiganel Acute Stroke Investigators. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:2673–2682.
5. Dyker AG, Edwards KR, Fayad PB, Hormes JT, Lees KR. Safety and tolerability study of aptiganel hydrochloride in patients with an acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:2038–2042.
6. Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, Rosenbaum DM; Dextrorphan Study Group. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-d-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. *Stroke*. 1995;26:254–258.
7. Diener HC, AlKhedr A, Busse O, Hacke W, Zingmark PH, Jonsson N, Basun H. Treatment of acute ischaemic stroke with the low-affinity, usedependent NMDA antagonist AR-R15896AR: a safety and tolerability study. *J Neurol*. 2002;249:561–568.
8. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial: GAIN International Investigators. *Lancet*. 2000;355:1949–1954.
9. Lees KR, Lavelle JF, Cunha L, Diener HC, Sanders EA, Tack P, Wester P; GAIN Phase II European Study Group. Glycine antagonist (GV150526) in acute stroke: a multicentre, double-blind placebo-controlled phase II trial. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:20–29.
10. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC Jr, Levin B, Ordronneau P, Phillips SJ, Rundek T, Snipes RG, Thompson JL; Glycine Antagonist in Neuroprotection Americas Investigators. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1719–1728.
11. Haley EC Jr, Thompson JL, Levin B, Davis S, Lees KR, Pittman JG, DeRosa JT, Ordronneau P, Brown DL, Sacco RL; GAIN Americas and GAIN International Investigators. Gavestinel does not improve outcome after acute intracerebral hemorrhage: an analysis from the GAIN International and GAIN Americas studies. *Stroke*. 2005;36:1006–1010.
12. Albers GW, Clark WM, Atkinson RP, Madden K, Data JL, Whitehouse MJ. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:508–513.
13. Dyker AG, Lees KR. Safety and tolerability of GV150526 (a glycine site antagonist at the N-methyl-d-aspartate receptor) in patients with acute stroke. *Stroke*. 1999;30:986–992.
14. Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology*. 1997;49(suppl 4):S66–S69.



Препараты магния

- ✘ Магnezия, блокатор эксайтотоксичных аминокислот, блокатор кальциевых каналов и церебральный вазодилататор, проходил исследование в серии клинических испытаний.
- ✘ Несмотря на то, что предварительное тестирование показало хорошую переносимость и возможный положительный исход лечения, последующее более крупное клиническое исследование продемонстрировало **негативные результаты.**

1. Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:11–15.

2. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke.* 1995;26:1183–1188.

3. Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke.* 1998;29:918–923.

4. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S; Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:439–445.

Комбинация алкоголя и кофеина

- ⊗ Пилотное исследование применения комбинации кофеина и алкоголя в течение 6 ч после начала инсульта показало ее сравнительную безопасность.¹
- ⊗ Дальнейшее исследование данного вмешательства в комбинации с внутривенным rtPA, а также rtPA и гипотермии продолжается.

1. Piriyaawat P, Labiche LA, Burgin WS, Aronowski JA, Grotta JC. Pilot dose-escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:1242–1245.

Статины

- ✘ В дополнении к их действию по снижению липопротеидов низкой плотности, холестерина, статины обладают нейропротективными характеристиками в острый период инсульта, включая благоприятный эффект на эндотелиальную функцию, церебральный кровоток и воспаление.¹
- ✘ В небольшом рандомизированном исследовании 89 пациентов, постоянно принимавших статины, в течение 24 ч после начала инсульта больные были рандомизированы в группу прекращения приема статинов в течение 3 дней и группу продолжения приема статинов.
- ✘ **Кратковременное прекращение приема статинов в течение острого периода инсульта ассоциируется с увеличением вероятности смерти и зависимости от посторонней помощи через 3 мес.²**

1. Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, Fink DJ, Peerschke E, Andrews H, Neils G, Stillman J, Corporan T, Leifer D, Cheung K. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2008;3:210–218.

2. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yóchez M, Garcna-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Dóvalos A, Castillo J. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69:904–910.

Цитиколин

- ❌ Цитиколин – предшественник фосфолипидов, который, по-видимому, стабилизирует мембраны, изучался в нескольких клинических исследованиях.¹⁻³
- ❌ **Результаты этих клинических испытаний не продемонстрировали эффективности лечения;** однако результаты последующего мета-анализа на уровне исследований* свидетельствовали о «нетто»-преимуществах лечения в отношении снижения риска инвалидности.⁴
- ❌ Результаты анализа объединенных данных отдельных пациентов указывали на то, что лечение может помочь пациентам с умеренно-тяжелыми и тяжелыми инсультами, если введение лекарства начато в течение 24 ч от начала заболевания ($P=0,364$).⁵

*известно, что мета-анализы на уровне исследований связаны с высоким риском систематических ошибок при оценке эффекта и имеют ограниченные возможности объяснения неоднородности результатов, в то время как мета-анализ данных отдельных испытуемых лишен этих недостатков.

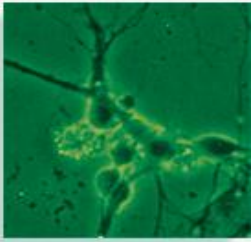
1. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients: Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*. 1997;49:671–678.
2. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001;57:1595–1602.
3. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:2592–2597.
4. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5:167–177.
5. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, Lypez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33:2850–2857.

Цитиколин

- ✘ В международное клиническое испытание цитиколина при остром инсульте (International Citicoline Trial on Acute Stroke – ICTUS) – крупное европейское многоцентровое рандомизированное клиническое испытание цитиколина были включены 2298 пациентов с умеренно-тяжелым или тяжелым ишемическим инсультом в первые 24 ч от начала заболевания.¹
- ✘ Клиническое испытание было остановлено досрочно в 2011 г. в связи с бессмысленностью его продолжения; значимых различий по основной конечной точке – общий исход через 90 дней от начала заболевания не обнаружено (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86–1,25; $P=0,364$).²

1. Bolland K, Whitehead J, Cobo E, Secades JJ. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat.* 2009;8:136–149.

2. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; International Citicoline Trial on acute Stroke (ICTUS) Trial Investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380:349–357.



Церебролизин

- ⊗ **Небольшое исследование Церебролизина, агента с потенциальными нейротрофическим и нейропротекторным эффектами, показало, что данный препарат является безопасным и может улучшать исходы лечения**

Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005; 112: 415–428.

Рекомендации (1)



Продолжение приема статинов в острый период инсульта пациентами, которые уже принимают статины на момент возникновения инсульта, рационально.

***Класс IIa; Уровень доказательности B
Новые рекомендации!***

Рекомендации (2)



Польза вызванной гипотермии для лечения пациентов с ишемическим инсультом четко не установлена. Рекомендованы дальнейшие исследования.

***Класс IIb; Уровень доказательности B
Ревизия предыдущих рекомендаций!***

Рекомендации (3)



В настоящее время транскраниальная лазерная терапия (ближней инфракрасной областью спектра) не является вполне признанной.

Рекомендованы дальнейшие исследования.

*Класс IIb; Уровень доказательности B
Новые рекомендации!*

Рекомендации (4)



В настоящее время ни один из фармакологических агентов с предполагаемым нейропротективным действием не продемонстрировал эффективности в улучшении прогноза после ишемического инсульта и, следовательно, ни один из них не может быть рекомендован.

***Класс III; Уровень доказательности A
Ревизия предыдущих рекомендаций!***

Рекомендации (5)



Данные о пользе гипербарической оксигенации являются неубедительными, а также существует информация о том, что данное вмешательство может быть вредным.

Следовательно, данное вмешательство не рекомендовано у пациентов с острым ишемическим инсультом, кроме случаев инсульта, вызванных воздушной эмболией.

***Класс III; Уровень доказательности B
Без изменений по сравнению с предыдущими рекомендациями***

Классы и уровни доказательности

Class I	Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective.
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa	The weight of evidence or opinion is in favor of the procedure or treatment.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence or opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.
Therapeutic recommendations	
Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies
Level of Evidence C	Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care

Нейропротекторные агенты

**«Исследования
нейропротекторных агентов
продолжаются»...**