

Dafin F. MURESANU, MD, PhD, Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
Wolf-Dieter HEISS, MD, Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany
Volker HOEMBERG, MD, Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany
Ovidiu BAJENARU, MD, PhD, Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
Cristian Dinu POPESCU, MD, PhD, Department of Neurology, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania
Johannes C. VESTER, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany
Volker W. RAHLFS, PhD, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany
Edith DOPPLER, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria
Dieter MEIER, MD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria
Herbert MOESSLER, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria
Alla GUEKHT, MD, PhD, DMedSci, Department of Neurology, Neurosurgery and Genetics, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital № 8 for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

ЦЕРЕБРОЛИЗИН И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА (ИССЛЕДОВАНИЕ CARS)

Резюме. Предпосылки и цель исследования. Целью данного исследования было изучение улучшения моторной функции верхних конечностей у пациентов, перенесших инсульт, при приеме препарата Церебролизин по сравнению с плацебо к 90-му дню с момента начала заболевания. **Методы.** Проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах. Пациенты получали Церебролизин (30 мл/сут) либо плацебо (физиологический раствор) один раз в сутки в течение 21 дня, лечение начиналось через 24–72 часа после развития инсульта. Также пациенты принимали участие в стандартной программе реабилитации длительностью 21 день, которая начиналась в пределах 72 часов после развития инсульта. Первичной конечной точкой выступала оценка по шкале ARAT (Action Research Arm Test) на 90-й день от начала заболевания. **Результаты.** При непараметрической оценке величины эффекта в баллах по шкале ARAT в 90-й день продемонстрировано выраженное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (критерий Манна — Уитни 0,71; 95% доверительный интервал 0,63–0,79; $P < 0,0001$). При многомерном анализе величины эффекта в отношении общего состояния, согласно исследованию по 12 различным шкалам исходов, отмечено превосходство препарата Церебролизин в диапазоне от небольшого до среднего (критерий Манна — Уитни 0,62; 95% доверительный интервал 0,58–0,65; $P < 0,0001$). Частота досрочного завершения терапии составила $< 5\%$ (3,8%). Церебролизин был безопасным в применении и имел хорошую переносимость. **Выводы.** Церебролизин оказывал благоприятное влияние на функциональное восстановление и общие исходы в раннем реабилитационном периоде после инсульта. Безопасность его применения была сопоставима с таковой плацебо, что свидетельствует о благоприятной величине соотношения польза/риск. Поскольку данное исследование являлось поисковым и проводилось в выборках относительно небольшого размера, его результаты необходимо подтвердить в ходе крупного рандомизированного клинического исследования. **Ключевые слова:** Церебролизин, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, функциональное восстановление, реабилитация, инсульт.

Ишемический инсульт является второй по частоте причиной смерти во всем мире и третьей основной причиной сокращения продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность [1, 2]. Тем не менее проводимого лечения зачастую недостаточно; мероприятия оказываются успешными лишь в течение первых часов после развития инсульта, если представляется возможным восстановить перфузию ишемизированного участка головного мозга. При тромбозисе с внутривенным назначением рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена в пределах 4,5 часа с момента возникновения патологии значительно снижается частота смерти либо функциональной зависимости в диапазоне от 3 до 6 месяцев, однако польза данной процедуры исчезает при проведении ее в промежутке от 4,5 до 6 часов после развития инсульта [3]. Попытки добиться реканализации окклюзированных кровеносных сосудов при помощи внутриартериального введения рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена либо механического удаления тромба по истечении указанного временного окна усиливают реперфузию [4] и, как недавно было продемонстрировано, улучшают клинические исходы у тщательно отобранных пациентов [5–7]. Однако число пациентов, которым данные манипуляции по восстановлению перфузии могут принести пользу, является небольшим и в сумме составляет < 20 % всех больных с инсультом, даже в случае проведения лечения в специализированных центрах [8, 9].

Таким образом, было разработано множество терапевтических подходов, оказывающих влияние на каскад патофизиологических реакций, начинающийся ишемией и заканчивающийся необратимым повреждением тканей. Несмотря на положительные результаты в отношении развития инфаркта мозга и функциональных исходов на фоне экспериментальной ишемии [10], при применении нейропротекторных лекарственных средств не отмечено эффективности в ходе клинических исследований [11–13].

Данная неудачная попытка перенести результаты экспериментальных испытаний в клиническую практику может отчасти быть связана с использованием несоответствующих животных моделей [14] и неудачным дизайном исследований с участием человека, при которых зачастую не учитывают ограниченность временного окна для проведения мероприятий, направленных на коррекцию каскада патофизиологических реакций, либо сложность биохимических и молекулярных механизмов, приводящих к ишемическому повреждению головного мозга. Вследствие этого методы лечения, направленные на коррекцию одного биохимического либо молекулярного звена в каскаде патофизиологических реакций, приводящих к ишемическому повреждению клеток, не были эффективными при лечении инсульта; это послужило основанием для исследования мультимодальной терапии, которая включает препараты, оказывающие влияние на несколько взаимосвязанных

патофизиологических событий. Одним из подобных мультимодальных препаратов является Церебролизин — нейропептид, полученный из мозга свиней при помощи стандартизированного технологического процесса и состоящий из нейропептидов с низким молекулярным весом (< 10 кДа), а также свободных аминокислот. Было продемонстрировано, что Церебролизин обладает нейропротекторными свойствами и является эффективным в отношении эксайтотоксичности, подавляя образование свободных радикалов, активацию микроглии и развитие нейровоспалительного ответа, а также активацию кальпаина и апоптоз; в дополнение к этому показано, что препарат имеет нейротрофическую активность, способствует регенерации нервных волокон, повышает жизнеспособность клеток и стимулирует нейрогенез [15–19]. Данный терапевтический подход был успешным в экспериментальных моделях окклюзии средней мозговой артерии и приводил к уменьшению объема инфаркта и улучшению функционального восстановления [20–23]. Улучшение неврологических исходов в животных моделях наблюдалось даже в случае начала терапии препаратом Церебролизин в подострую стадию инсульта, т.е. через ≤ 48 часов после развития симптоматики [21, 23]. Таким образом, нейропластическое и восстановительное действие данного препарата позволяет говорить о более широком окне возможностей для проведения клинических исследований, чем то, которое было предложено ранее при использовании нейропротекторных препаратов. Применение препарата Церебролизин в острой фазе ишемического инсульта изучалось в ходе нескольких клинических исследований [24–27], однако размер выборок в них был небольшим, преимущественно в диапазоне от 50 до 200 рандомизированных пациентов. При проведении на основании данных более крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования подгруппового *post hoc* анализа ($n = 252$) выявили тенденцию к улучшению исходов у пациентов с более тяжелым инсультом (оценка по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) > 12) и снижению смертности при применении препарата Церебролизин [28]. Лечение в указанных выше клинических испытаниях начиналось в острой фазе инсульта и преимущественно ограничивалось 10 днями. На первое место выдвигалась оценка нейропротекторного действия препарата Церебролизин; при этом его нейротрофическое и нейропластическое влияние на восстановление, выявленное в экспериментах на животных, во внимание не принималось [21, 23]. Эффективность более длительного применения препарата не изучалась [29, 30]. Цель данного исследования под названием «Церебролизин и восстановление после инсульта» (Cerebrolysin and Recovery After Stroke, CARS) состояла в анализе эффективности и безопасности применения препарата Церебролизин при восстановлении после инсульта.

Методы

Дизайн исследования и схемы лечения

В ходе данного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах сравнивалось влияние препарата Церебролизин в объеме 30 мл и плацебо при их назначении в рамках ранней реабилитации после инсульта. Церебролизин разводили в физиологическом растворе до суммарного объема 100 мл, в качестве плацебо использовался физиологический раствор (100 мл). Исследуемый препарат назначался один раз в сутки в течение 21 дня в виде внутривенной инфузии продолжительностью 20 минут; лечение начиналось через 24–72 часа после развития инсульта. В проведенных ранее исследованиях препарат назначали в дозировках от 10 до 50 мл в сутки, продолжительность лечения колебалась от 10 до 30 дней, при этом инфузию препарата Церебролизин выполняли один раз в сутки [15–28, 31].

Каждый включенный в наше исследование пациент также принимал участие в стандартной программе реабилитации длительностью 21 день, которая начиналась в пределах 48–72 часов после развития инсульта (5 дней в неделю, 2 часа в день). Данная программа включала массаж, а также пассивные и активные движения верхних и нижних конечностей. Пациенты продолжали занятия, состоящие из 2 сеансов по 15 минут активных движений в день 3 дня в неделю, после выписки из лечебного учреждения. Первичная конечная точка исследования оценивалась на 90-й день с момента развития инсульта. В ходе исследования были запланированы визиты (В) в дни 7, 14 и 21 после исходного уровня, а также в дни 42 и 90 после развития инсульта. Длительность исследования для каждого пациента составила 90 дней. Исследование проводилось в Румынии, Украине и Польше; оно зарегистрировано в базе данных EudraCT (2007-000870-21).

Исследование было одобрено комитетами по этике соответствующих учреждений, все участвующие в нем пациенты подписали информированное согласие. Пациенты с дисфазией, затрудняющей понимание процедуры информированного согласия, в исследование не включались. Все манипуляции в рамках исследования проводились согласно соответствующим законам и рекомендациям, стандартам надлежащей клинической практики и этическим нормам.

Критерии включения и исключения

В данное исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 80 лет. Критериям включения соответствовали исключительно больные, перенесшие супратенториальный ишемический инсульт (подтвержденный при помощи компьютерной либо магнитной резонансной томографии), с объемом очага поражения $> 4 \text{ см}^3$. Включенные в исследование пациенты не имели выраженных признаков инвалидизации и функциональной зависимости до развития инсульта (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) до инсульта от 0 до 1

балла), не переносили инсульт в пределах 3 последних месяцев, имели показатель по шкале оценки функционирования верхней конечности [32] (Action Research Arm Test, ARAT) < 50 баллов (диапазон от 0 (отсутствие функции) до 57 (отсутствие функциональных ограничений)), а также показатель по коммуникативной шкале Гудгласса и Каплан [33, 34] > 2 баллов (диапазон от 0 (тяжелая афазия) до 5 (минимальная афазия)).

Критериями исключения служили: прогрессирующий либо нестабильный инсульт; ранее задокументированное либо активное серьезное неврологическое или психиатрическое заболевание; наличие в анамнезе серьезной алкогольной либо наркотической зависимости в пределах 3 предшествующих лет; поздние стадии заболеваний печени, почек, сердца либо легких; наличие установленного медицинского диагноза неизлечимого заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни < 1 года; выраженное снижение ясности сознания на момент рандомизации; любое состояние, являющееся противопоказанием к назначению препарата Церебролизин, включая аллергию; беременность либо кормление грудью; участие в другом терапевтическом исследовании инсульта или восстановления после инсульта.

Критерии эффективности

Первичным критерием эффективности было изменение оценки по шкале ARAT [32], которая использовалась для определения моторной функции верхней конечности на протяжении промежутка времени от исходного уровня до 90-го дня. Вторичными критериями эффективности служили изменения следующих показателей в течение периода времени от исходного уровня до 21-го дня (последний день применения исследуемого препарата) и до 90-го дня: скорость походки (тест оценки скорости походки), мелкая моторика (тест с девятью отверстиями и стержнями), общее неврологическое состояние (оценка по шкале NIHSS), уровень инвалидизации/функциональной зависимости в отношении повседневной деятельности (индекс Бартел, мШР), степень выраженности афазии (коммуникативная шкала Гудгласса и Каплан) [33, 34], выраженность отсутствия внимания (тест вычеркивания линий, тест на определение расстояния), качество жизни (краткий опросник оценки состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36), индекс физического здоровья и индекс психического здоровья), а также выраженность депрессии (гериатрическая шкала депрессии). Ссылки на описание данных критериев приведены в разделе «Дополнительный материал» (см. ниже).

Статистические методы

Первичная цель данного исследования состояла в проверке гипотезы о том, что у пациентов, рандомизированных в группу препарата Церебролизин, будет наблюдаться улучшение показателей по шкале ARAT через 90 дней исследования по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо. Многоуров-

невая величина α (общий показатель достоверности всего исследования) была установлена на уровне 0,05 (2-сторонний тест для доказательства более высокой эффективности). Как было запланировано до начала исследования, в связи с асимметрией и ненормальностью распределений (критерий Шапиро — Уилка; $P = 0,0137$), а также с наличием статистических выбросов непараметрический анализ проводился при помощи критерия Уилкоксона — Манна — Уитни.

Критерий Манна — Уитни (МУ) рассчитывался в виде величины эффекта, связанной с широко известным критерием Уилкоксона — Манна — Уитни [35–38]. Формально МУ отражает вероятность того, что показатели случайным образом выбранного пациента из группы активного препарата будут превосходить показатели такового из группы сравнения (с вероятностью в диапазоне от 0 до 1 и показателем 0,5, свидетельствующим о сопоставимости); статистически это выражается следующим образом: $P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)$.

Нулевая и альтернативная гипотезы при сравнении эффективности препарата Церебролизин и плацебо могут быть сформулированы следующим образом (тест для доказательства более высокой эффективности; И — исследуемый препарат; К — контрольный препарат):

Нулевая гипотеза H_0 : МУИК $\leq 0,50$.

Альтернативная гипотеза H_A : МУИК $> 0,50$.

Общепринятыми эталонными значениями [39, 40] критерия МУ являются следующие: 0,29 (исследуемый препарат значительно уступает препарату сравнения), 0,36 (уступает умеренно), 0,44 (уступает незначительно), 0,50 (исследуемый препарат и препарат сравнения сопоставимы), 0,56 (исследуемый препарат незначительно превосходит препарат сравнения), 0,64 (превосходит умеренно) и 0,71 (превосходит значительно).

В дополнение к одномерному анализу балла по шкале ARAT комбинированные первичные и вторичные критерии эффективности анализировались с использованием многомерного подхода к оценке исходов и их классификации; это связано с тем, что ни один отдельно взятый показатель, вероятно, не в состоянии отразить многогранность процесса восстановления после инсульта. Ведущие исследователи также рекомендуют применять различные показатели для полноценного охвата всех потенциальных нарушений и восстановления после инсульта [41–43].

Результаты

Исследуемая выборка

С апреля 2008 года по сентябрь 2010 года в исследование были включены 208 пациентов. Все они получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата либо плацебо (Церебролизин, $n = 104$; плацебо, $n = 104$) и, соответственно, составили выборку для анализа безопасности. Двенадцать пациентов прекратили участие в исследовании досрочно в связи с развитием нежелательных явлений (Церебролизин, $n = 2$; плацебо, $n = 5$), отзывом

информированного согласия (Церебролизин, $n = 2$; плацебо, $n = 2$) либо по причинам административного характера (плацебо, $n = 1$). У троих из указанных выше пациентов, входивших в группу плацебо, отсутствовали данные после исходного уровня, и в связи с этим они были исключены из анализируемой выборки мГТТ (модифицированная популяция начавших лечение пациентов). Других существенных нарушений протокола в выборке мГТТ не было; таким образом, анализируемая выборка мГТТ и выборка «по протоколу» состояли из 205 пациентов каждая (Церебролизин, $n = 104$; плацебо, $n = 101$). Данные по эффективности на 90-й день отсутствовали у 5 пациентов. Следовательно, выборка включала 200 пациентов (96,2 % рандомизированных и 97,6 % пациентов из выборки мГТТ), что превышает рекомендуемую пороговую величину в 90 % для качественных доказательных исследований класса I [47–49]. В начале исследования существенные различия между группами отсутствовали (табл. 1, 2). Средний возраст пациентов составил 64 года, 63,9 % пациентов — мужчины, средняя оценка по шкале NIHSS — 9,2 балла (медиана 8,0).

Первичный критерий эффективности (оценка по шкале ARAT)

Оценка по шкале ARAT повысилась с $10,1 \pm 15,9$ балла (0,0; 21,5) на исходном уровне (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (СО); медиана, межквартильный размах (МР)) до $40,7 \pm 20,2$ балла (51,0; 28,0) в 90-й день в группе препарата Церебролизин и с $10,7 \pm 16,5$ (2,0; 18,0) до $26,5 \pm 21,0$ (27,0; 44,0) балла — в группе плацебо (рис. 1А). Среднее абсолютное изменение по шкале ARAT в 90-й день после инсульта по сравнению с исходными данными составило $30,7 \pm 19,9$ балла (32,0; 36,5) в группе препарата Церебролизин и $15,9 \pm 16,8$ (11,0; 22,0) — в группе плацебо. Повышение оценки по шкале ARAT отмечалось у 96 из 104 (92,3 %) пациентов из группы препарата Церебролизин по сравнению с 85 из 101 (84,2 %) — из группы плацебо.

При проведении анализа НС (наблюдаемых случаев) результаты были аналогичны таковым при анализе ПВДПН (перенос вперед данных последнего наблюдения), а окончательная медиана оценки по шкале ARAT составила 51,0 балла в группе препарата Церебролизин и 22,0 — в группе плацебо (рис. 1 в разделе «Дополнительный материал»). Работа с отсутствующими данными не оказывала существенного влияния на результаты, поскольку частота досрочного выбывания из исследования была низкой в обеих группах.

Непараметрический анализ ПВДПН продемонстрировал выраженное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо в день 90, при этом критерий МУ был равен 0,71 (95% доверительный интервал 0,63–0,79; рис. 1Б). Данные исследования НС подтверждали результаты анализа ПВДПН, при этом критерий МУ составлял 0,71 (95% доверительный интервал 0,63–0,79). Выявлено постоянное повышение величины эффекта в динамике,

Таблица 1. Демографические исходные характеристики (выборка для анализа безопасности)

Параметр	Всего, n = 208	Группа препарата Церебролизин, n = 104	Группа плацебо, n = 104
Мужской пол, n (%)	133 (63,9)	70 (67,3)	63 (60,6)
Правши, n (%)	199 (95,7)	99 (95,2)	100 (96,2)
Средний возраст, лет (СО)	64,0 (10,2)	64,9 (9,8)	63,0 (10,6)
Средний ИМТ, кг/м ² (СО)	27,4 (4,2)	27,2 (4,1)	27,6 (4,3)
Среднее время до начала терапии, ч (СО)*	53,2 (12,3)	51,9 (12,7)	54,6 (11,7)
Тромболитическая терапия, n (%)	4 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Распространенность факторов риска, n (%)			
Артериальная гипертензия	173 (83,2)	86 (82,7)	87 (83,7)
Гиперлипидемия	105 (50,5)	55 (52,9)	50 (48,1)
Сахарный диабет	39 (18,8)	19 (18,3)	20 (19,2)
Аритмия	54 (26,0)	26 (25,0)	28 (26,9)
Ишемическая болезнь сердца	83 (39,9)	38 (36,5)	45 (43,3)
Курение в настоящее время/в анамнезе	67 (32,2)	33 (31,8)	34 (32,7)

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; * — рассчитывается с момента развития инсульта.

максимальное значение соответствовало дню 90 (данные не продемонстрированы).

Определена чувствительность исходной оценки по шкале ARAT > 0 и от 3 до 54 баллов, а также проведен стратифицированный анализ по возрасту, полу и начальной оценке по шкале ARAT. Результаты анализа чувствительности соответствовали данным первичного анализа; результаты всех стратифицированных анализов — таковым нескорректированных анализов (рис. II–VI в разделе «Дополнительный материал»).

Вторичные критерии эффективности и общие исходы

Аналогично результатам однофакторного анализа оценки по шкале ARAT (рис. 1Б) были отмечены значимые различия между группами препарата Церебролизин и плацебо.

Благоприятная оценка по мШП от 0 до 1 выявлена у 42,3 % пациентов из группы препарата Церебролизин и у 14,9 % — из группы плацебо, аналогичные результаты были получены в отношении оценки по мШП от 0 до 2 (полное распределение баллов по мШП представлено на рис. 2).

Наблюдалось умеренное превосходство препарата Церебролизин (критерий $MU \geq 0,64$) по 6 из 12 критериев эффективности, включая оценку по шкале ARAT, шкале NIHSS, по мШП, индекс Бартел, индекс физического здоровья согласно краткому опроснику оценки состояния здоровья из 36 пунктов, а также выраженность депрессии (гериатрическая шкала депрессии) (рис. 3). Незначительное превосходство препарата Церебролизин было продемонстрировано при помощи теста определения скорости походки, теста с девятью

отверстиями и стержнями, коммуникативной шкалы Гудгласса и Каплан, а также индекса психического здоровья по краткому опроснику оценки состояния здоровья из 36 пунктов (критерий $MU \geq 0,56$). Доля пациентов, у которых изначально определялось отсутствие внимания, было низким в обеих группах (Церебролизин, n = 9; плацебо, n = 10); Церебролизин не оказывал влияния на отсутствие внимания (тест вычеркивания линий и тест на определение расстояния).

Таблица 2. Исходные значения критериев эффективности (MITT)

Критерий эффективности	Группа препарата Церебролизин, n = 104	Группа плацебо, n = 101
Оценка по шкале ARAT (на парализованной стороне)		
Средний \pm СО	10,1 \pm 15,9	10,7 \pm 16,5
Медиана (МР)	0,0 (21,5)	2,0 (18,0)
Оценка по шкале NIHSS		
Средний \pm СО	9,1 \pm 3,2	9,2 \pm 3,2
Медиана (МР)	8,0 (4,0)	8,0 (5,0)
Индекс Бартел		
Средний \pm СО	35,5 \pm 24,9	35,4 \pm 24,6
Медиана (МР)	30,0 (40,0)	30,0 (40,0)
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина		
Средний \pm СО	3,9 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8
Медиана (МР)	4,0 (0,0)	4,0 (1,0)

Совокупные результаты (общий исход, определенный с помощью процедуры Wei-Lachin) выявили незначительное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо, при этом величина эффекта согласно критерию МУ составила 0,62 (95% доверительный интервал 0,58–0,65). Результаты анализа НС подтвердили результаты анализа ПВДПН, при этом критерий МУ был равен 0,61 (95% доверительный интервал 0,58–0,65; данные не продемонстрированы).

Безопасность и переносимость

93,8 % пациентов получили 21 инфузию (Церебролизин — 96,2 %; плацебо — 91,3 %). О развитии как минимум 1 нежелательного явления (НЯ) сообщалось у 69,2 % больных из группы препарата Церебролизин, в группе плацебо данный показатель составил 71,2 %. Тяжесть большинства НЯ была расценена как легкая (Церебролизин — 76,1 %; плацебо — 69,8 %). Обзор наиболее частых побочных эффектов, развившихся после

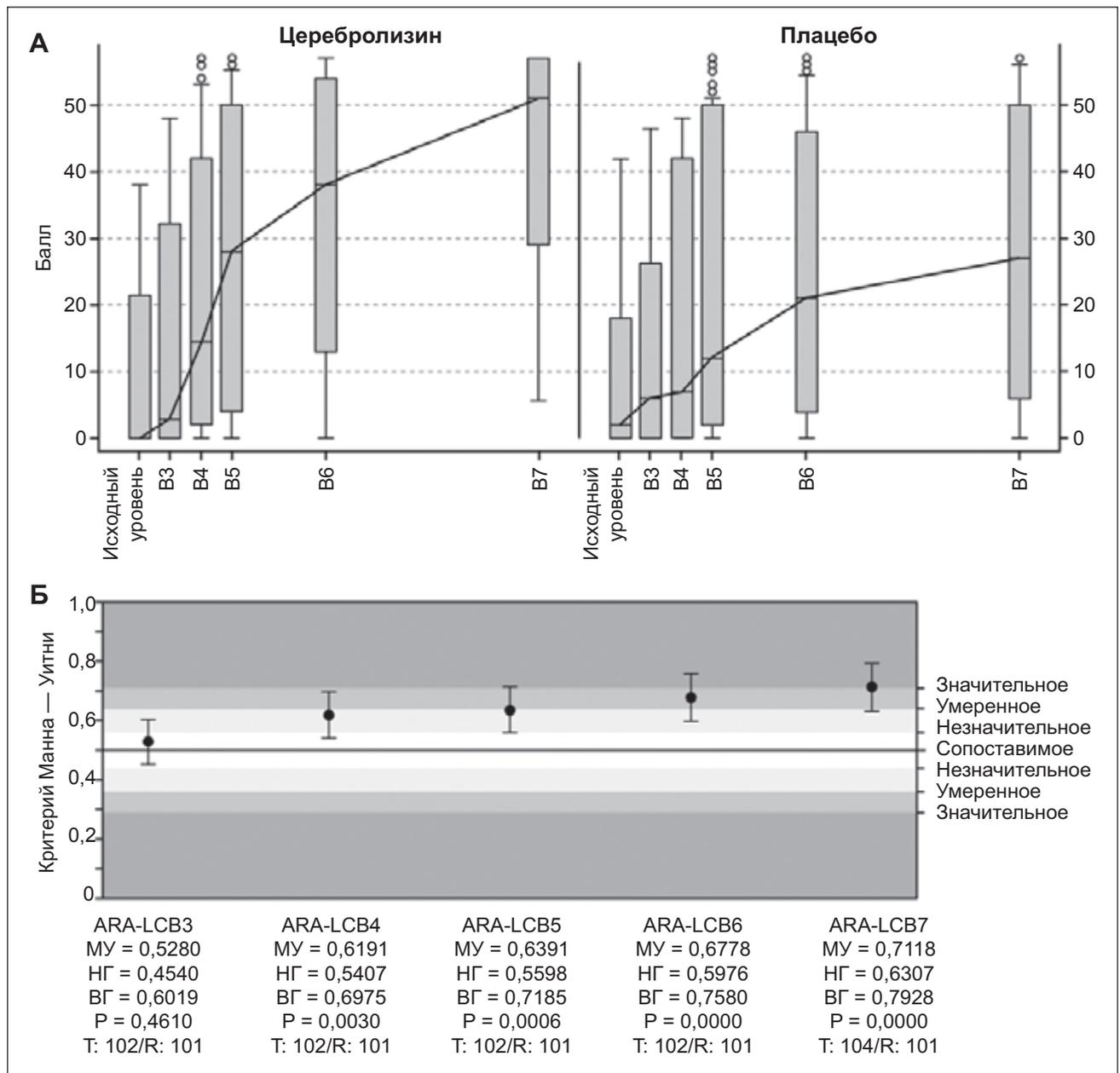


Рисунок 1. А — динамика оценки по шкале ARAT при назначении препарата Церебролизин (30 мл/сут) и плацебо; данные представлены в виде коробчатой диаграммы (P10 и P90) для дней 7 (В3), 14 (В4) и 21 (В5) после исходного уровня, а также дней 42 (В6) и 90 (В7) после развития инсульта. Анализ проводился в мИТТ-выборке пациентов с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения для работы с отсутствующими данными. Выборка мИТТ-ПВДПН в день 90 в общей сумме включала 205 пациентов (Церебролизин, n = 104; плацебо, n = 101). **В** — величина эффекта (критерий Манна — Уитни) в отношении изменения оценки по шкале ARAT в сравнении с исходным уровнем в выборке мИТТ — ПВДПН. Анализ выполнялся при помощи критерия Уилкоксона — Манна — Уитни

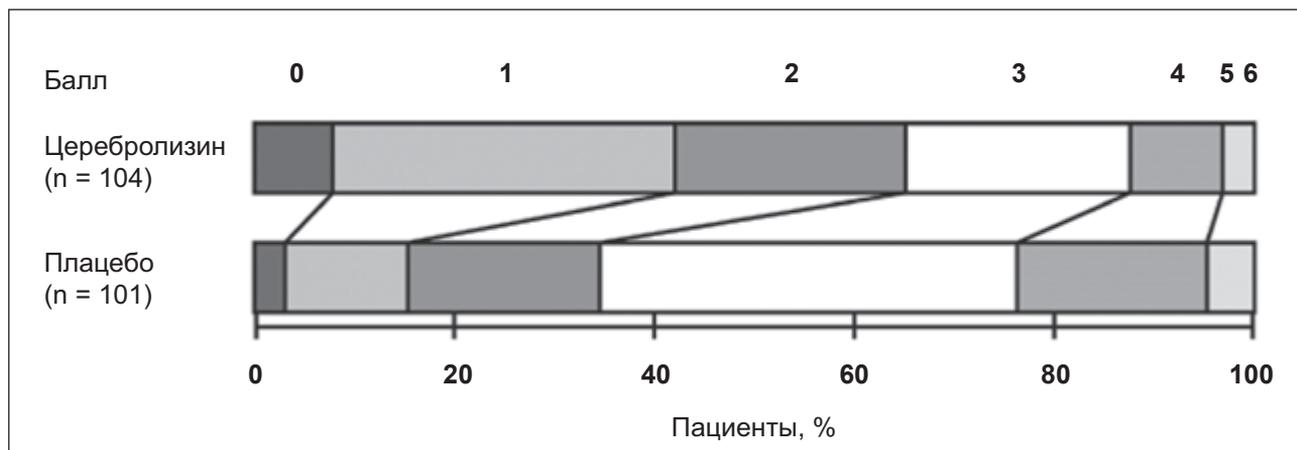


Рисунок 2. Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина. Суммарный процент (Церебролизин против плацебо): 8,65 и 2,97 (0), 42,31 и 14,85 (1), 65,38 и 33,66 (2), 88,46 и 75,25 (3), 98,08 и 96,04 (4) и 100,0 и 100,0 (5). Оценка: 0 баллов — симптоматика отсутствует; 1 — несмотря на наличие симптоматики, серьезной инвалидизации нет: пациент может выполнять все обычные обязанности и участвовать во всех видах повседневной деятельности; 2 — незначительная инвалидизация: больной не способен выполнять все прежние действия, однако сохраняет способность к самообслуживанию; 3 — умеренная инвалидизация: в некоторых случаях пациенту требуется помощь, однако он может ходить самостоятельно; 4 — умеренно тяжелая инвалидизация: неспособность самостоятельно ходить и невозможность самообслуживания; 5 — тяжелая инвалидизация: больной прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала, требует постоянного постороннего наблюдения и ухода; 6 баллов — смерть

начала лечения и встречающихся как минимум у 5 % пациентов в любой из групп, представлен в табл. 3. У трех больных из группы препарата Церебролизин (2,9 %) и 7 — из группы плацебо (6,7 %) возникли серьезные нежелательные явления (СНЯ), ни одно из которых не имело связи с исследуемым препаратом (табл. 4). В группе препарата Церебролизин развивались такие СНЯ, как тяжелая периферическая ишемия, приступ почечной колики умеренной тяжести и острый инфаркт миокарда; все указанные СНЯ разрешились в период проведения исследования. Четыре пациента (3,8 %) из группы плацебо умерли вследствие сепсиса с тяжелой почечной недостаточностью и комой, сепсиса с полиорганной недостаточностью, ишемии кишечника, а также субдуральной и внутримозговой гематомы.

В группе применения препарата Церебролизин не умер ни один пациент. Низкая частота развития СНЯ, вероятно, может объясняться длительным периодом госпитализации (22–23 дня у каждого пациента в соответствии с протоколом). Кроме того, в ходе предыдущих клинических исследований было продемонстрировано, что раннее проведение реабилитационных мероприятий может предотвращать развитие таких осложнений острого инсульта, как тромбоз глубоких вен, бронхопневмония, пролежни и депрессия, которые являются основными причинами СНЯ в течение острой фазы инсульта [50–56].

Основные физиологические показатели пациентов были аналогичными в обеих группах лечения, клинически значимых изменений в ходе исследования не продемонстрировано. В соответствии с лабораторными параметрами, расцененными исследователями как

клинически значимые, также не отмечено достоверных различий между группами лечения, тенденция к развитию отдельных патологических лабораторных отклонений отсутствовала. В целом результаты исследования безопасности отразили предполагаемую безопасность и хорошую переносимость препарата пациентами с острым ишемическим инсультом.

Обсуждение

Результаты данного рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования ранней реабилитации перенесших инсульт пациентов продемонстрировали положительное действие препарата Церебролизин на первичный критерий эффективности, оценку по шкале ARAT и общий исход в 90-й день по сравнению с плацебо. Балл по шкале ARAT и общий исход достоверно отличались между группами лечения согласно выбранному до начала исследования анализу первого ряда и первичному подгрупповому анализу пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0. Данные результаты были сопоставимыми при проведении анализов чувствительности ПВДПН и НС.

Были выявлены незначительные различия при оценке сопоставимости исследуемого препарата и плацебо в отношении досрочного выбывания из исследования пациентов с НЯ; принимались во внимание больные с по меньшей мере 1 побочным эффектом, развившимся после начала лечения, и пациенты с по меньшей мере 1 СНЯ.

Приоритет при включении в данное исследование отдавался пациентам с инсультом средней тяжести либо тяжелым инсультом (медиана исходной оценки

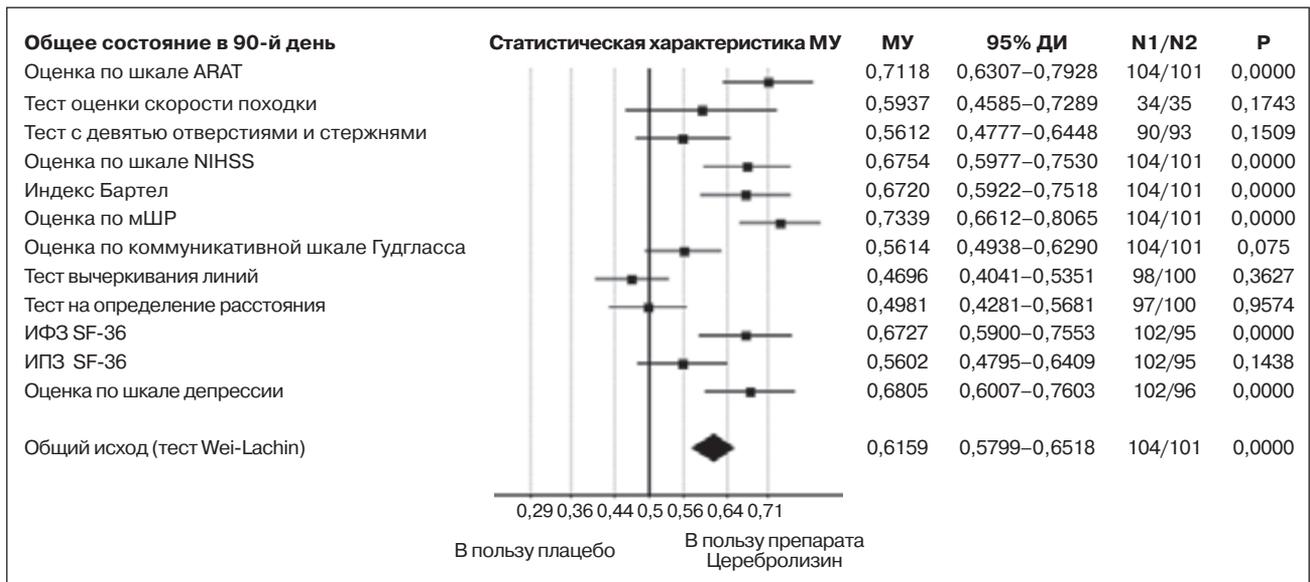


Рисунок 3. Общее состояние пациентов на 90-й день. Величина эффекта (критерий Манна — Уитни в отношении одиночных и комбинированных (процедура Wei-Lachin) критериев эффективности отражает изменения в mITT-выборке пациентов с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (n = 205) по сравнению с исходным уровнем. Все виды анализа проводились при помощи многомерного направленного критерия Уилкоксона

Примечания: ИПЗ — индекс психического здоровья; ИФЗ — индекс физического здоровья.

по шкале NIHSS = 9), поскольку в ходе служившего основой для построения гипотезы анализа подгрупп предыдущего исследования [28] выявлена тенденция к большей эффективности препарата Церебролизин у пациентов с баллом по шкале NIHSS > 12 (n = 246). В ходе данного подгруппового анализа было выявлено, что у больных из группы препарата Церебролизин улучшение оценки по шкале NIHSS в день 90 было на 3 пункта больше по сравнению с группой плацебо; также сообщалось о величине эффектов, отражающей умеренное превосходство препарата Церебролизин

по сравнению с плацебо в отношении всех компонентов комбинированной конечной точки (оценка по шкале NIHSS, индекс Бартел и оценка по мШР). В настоящем исследовании у пациентов, принимавших Церебролизин, продемонстрировано выраженное и достоверное улучшение по сравнению с группой плацебо, также у них наблюдались наивысшие показатели по шкале ARAT.

Следует отметить, что данное исследование также подтверждает результаты предыдущего, в котором Церебролизин назначался в течение 10 дней в качестве вспомогательной терапии в дополнение к внутривен-

Таблица 3. Наиболее частые НЯРПНЛ (y ≥ 5 % пациентов; выборка для анализа безопасности)

Предпочтительный термин	Церебролизин, n = 104	Плацебо, n = 104
	n (%); частота	
Инфекции мочевых путей	13 (12,5); 15	17 (16,3); 18
Депрессия	11 (10,6); 11	10 (9,6); 10
Бессонница	6 (5,8); 6	4 (3,8); 4
Артериосклероз сонных артерий	5 (4,8); 5	5 (4,8); 5
Головная боль	6 (5,8); 8	3 (2,9); 3
Стеноз сонных артерий	6 (5,8); 6	2 (1,9); 3
Артериальная гипертензия	9 (8,7); 15	12 (11,5); 18
Цитолитический гепатит	10 (9,6); 10	8 (7,7); 8
Боль в верхнем отделе живота	6 (5,8); 6	4 (3,8); 5

Примечания: при каждом НЯ пациенты учитывались только один раз. Все НЯРПНЛ были зашифрованы согласно MedDRA 13.1. «Частота» обозначает частоту развития каждого явления; НЯРПНЛ — нежелательное явление, развившееся после начала лечения (вновь развившееся либо ухудшившееся при применении исследуемого препарата).

ному введению рекомбинантного тканевого активатора плазминогена; при этом наблюдалось выраженное ранее улучшение [27].

Тем не менее в предыдущем исследовании различия между данными 2 группами исчезали с течением времени и не были значимыми в 90-й день после развития инсульта; при этом симптоматика отсутствовала полностью (оценка по мШП = 0) у 30,4 % пациентов из группы препарата Церебролизин и у 23,7 % — из группы плацебо. Несмотря на наличие симптоматики (оценка по мШП = 1), значимая инвалидизация отсутствовала у 21,4 % пациентов, принимавших Церебролизин, и у 28,8 % — из группы плацебо. В настоящем исследовании благоприятное влияние препарата Церебролизин было более устойчивым в течение более длительного периода лечения, составившего 21 день. Мы отметили низкий уровень полного восстановления функций у пациентов из группы плацебо в данном исследовании. В целом худшие, чем это обычно ожидается, исходы в контрольной группе могут быть объяснением превосходства группы лечения. Тем не менее приоритет при включении в данное исследование отдавался больным с инсультом средней тяжести либо тяжелым инсультом (медиана исходного балла по шкале NIHSS = 9), что может объяснять низкую частоту спонтанного восстановления при применении плацебо. Однако данную версию необходимо подтвердить в будущем в ходе более крупного рандомизированного испытания. Прямое сравнение результатов исследования CARS с результатами предыдущих исследований препарата Церебролизин невозможно, поскольку в этой работе в обеих группах лечения активно проводились реабилитационные мероприятия. Кроме того, в развитии наблюдаемых исходов могло сыграть роль более раннее начало реабилитационных мероприятий, что подтверждается более быстрым клиническим улучшением. Способность препарата Церебролизин усиливать регенерацию нервной ткани также могла увеличивать благоприятный эффект реабилитационных мероприятий.

Данное исследование было запланировано как поисковое исследование фазы II. Этот дизайн накладывает ограничения на достоверность полученных данных; таким образом, результаты необходимо подтвердить в ходе крупного исследования фазы III. Кроме того, в ходе будущих работ необходимо оценить применимость полученных нами данных к другим регионам и выборкам пациентов с инсультом.

Сообщалось о высокой валидности, чувствительности, а также межэкспертной и интраэкспертной достоверности такого критерия первичной эффективности, как оценка по шкале ARAT [32, 57, 58]. Тем не менее каждая из указанных величин говорит о достоверности при оценке в рамках одного учреждения. Все чаще в многоцентровых исследованиях инсульта подчеркивается важность уменьшения расхождений полученных в разных учреждениях данных, которые появляются при оценке исходов в баллах [59].

Результаты анализа чувствительности оценки по шкале ARAT соответствуют результатам первичного анализа, что указывает на отсутствие значимого влияния различий у пациентов с начальным баллом по шкале ARAT = 0 на исход исследования.

Учитывая, что пациенты с лакунарным и субтенториальным инсультом исключались из данного исследования, анализ подтипов инсульта согласно пораженной зоне кровоснабжения не проводился.

Выводы

Результаты данного исследования указывают на благоприятное влияние препарата Церебролизин на функциональный и общий исход при применении в раннем периоде реабилитации у пациентов после инсульта. При проведении всех запланированных видов анализа были получены статистически достоверные данные. Большое количество пациентов с исходным баллом по шкале ARAT = 0 может накладывать ограничения на обобщаемость результатов, полученных

Таблица 4. Исходы исследования безопасности (выборка для анализа безопасности)

Параметр безопасности	Всего, n = 208	Церебролизин, n = 104	Плацебо, n = 104
Средняя длительность применения	20,4	20,5	20,3
Пациенты с НЯРПНЛ:	146 (70,2)	72 (69,2)	74 (71,2)
Связанными с препаратом, n (%)	44 (21,2)	22 (21,2)	22 (21,2)
Приводящими к досрочной отмене препарата, n (%)	7 (3,4)	2 (1,9)	5 (4,8)
Количество НЯРПНЛ, n	400	201	199
Пациенты с СНЯРПНЛ:	10 (4,8)	3 (2,9)	7 (6,7)
Связанными с препаратом, n (%)	0	0	0
Приводящими к досрочной отмене препарата, n (%)	6 (2,9)	1 (1,0)	5 (4,8)
Количество СНЯРПНЛ, n	16	3	13
Умершие пациенты, n (%)	4 (1,9)	0	4 (3,8)

Примечание: СНЯРПНЛ — серьезное нежелательное явление, развившееся после начала лечения.

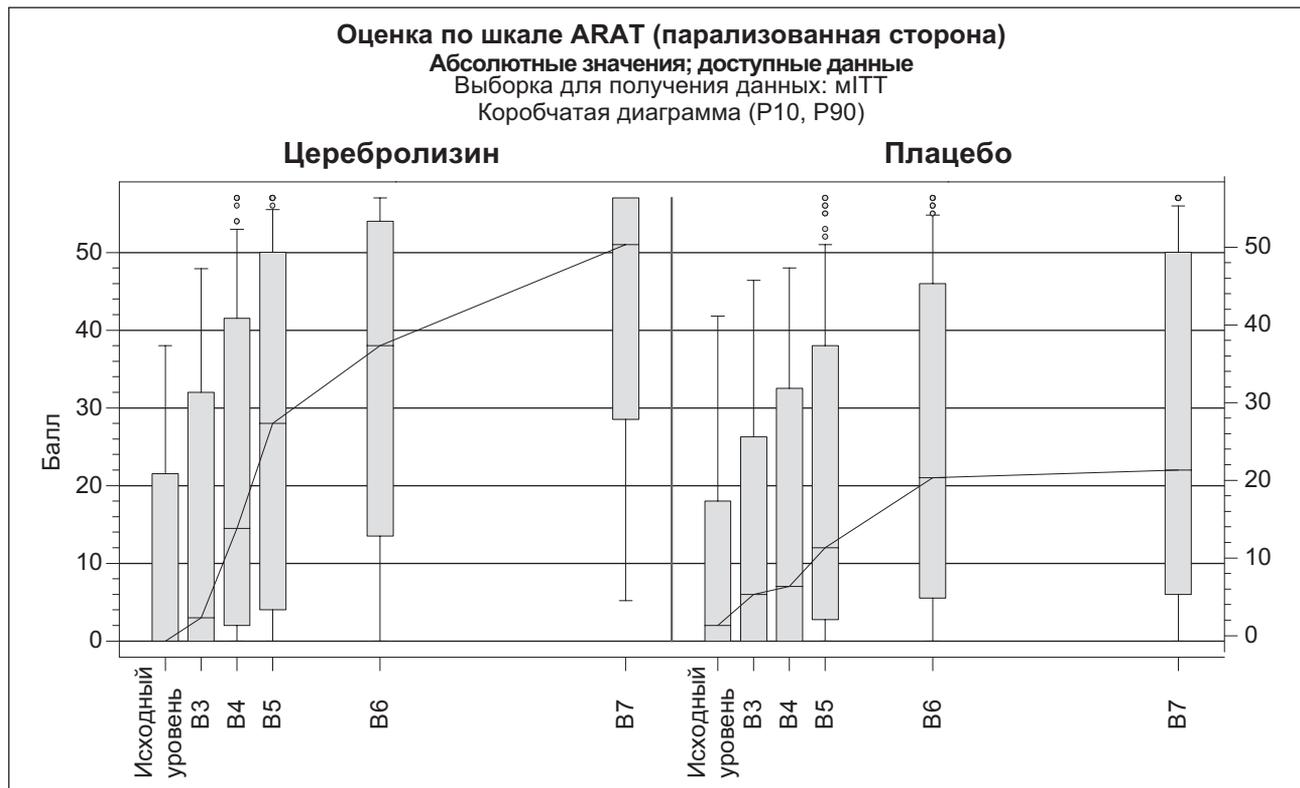


Рисунок 1. Коробчатая диаграмма (P10, P90), балл по шкале ARAT, динамика изменения, Церебролизин в сравнении с плацебо, мИТТ, НС

в выборке мИТТ; тем не менее при запланированном анализе подгрупп пациентов с начальной оценкой по шкале ARAT > 0 баллов продемонстрирована сопоставимая величина эффектов, что подтверждает положительные общие результаты. Безопасность препарата Церебролизин была сопоставима с таковой плацебо, что свидетельствует о благоприятном соотношении польза/риск при использовании препарата Церебролизин.

Однако дизайн исследования накладывает ограничения на качество полученных данных. Особые замечания могут появляться в связи с ограничениями, характерными для любого исследования фазы II: малый размер выборок, их гетерогенность, отсутствие централизованного контроля ключевых конечных точек, а также вероятность присутствия в группах лечения дисбаланса, который невозможно обнаружить при стандартном изучении факторов риска. Таким образом, результаты необходимо подтвердить в ходе крупного исследования фазы III. В дополнение применимость полученных нами данных к другим регионам и выборкам пациентов с инсультом необходимо оценить в ходе будущих работ.

Дополнительный материал

Церебролизин и восстановление после инсульта (исследование CARS): рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое клиническое исследование фазы II

Дополнительные методы и результаты

Анализ чувствительности: исходный балл по шкале ARAT > 0

Сообщалось о высокой валидности, чувствительности, а также межэкспертной и интраэкспертной достоверности такого критерия первичной эффективности, как оценка по шкале ARAT [1–3]. Тем не менее каждая из указанных величин свидетельствует о достоверности при оценке в рамках одного учреждения. Все чаще в многоцентровых исследованиях инсульта подчеркивается важность уменьшения расхождений полученных в разных учреждениях данных, которые появляются при оценке исходов в баллах [4].

В 2008 году Yozbatiran и соавторы опубликовали данные по стандартизированному подходу к определению балла по шкале оценки функционирования верхней конечности [4] с целью устранения основных недостатков данной методики; помимо других аспектов, авторы описали надлежащий способ работы со значениями, равными нулю. В нашем исследовании наличие нулевых исходных баллов также приводило к появлению большой вариации. Невозможно было определить оценку по шкале ARAT у пациентов, прикованных к постели и не способных сидеть в вертикальном положении. В подобных случаях больному согласно инструкции выставлялась нулевая оценка по шкале ARAT. Данный подход приводит к получению минимальной оценки в 0 баллов пациентами с достаточно гетерогенными клиническими

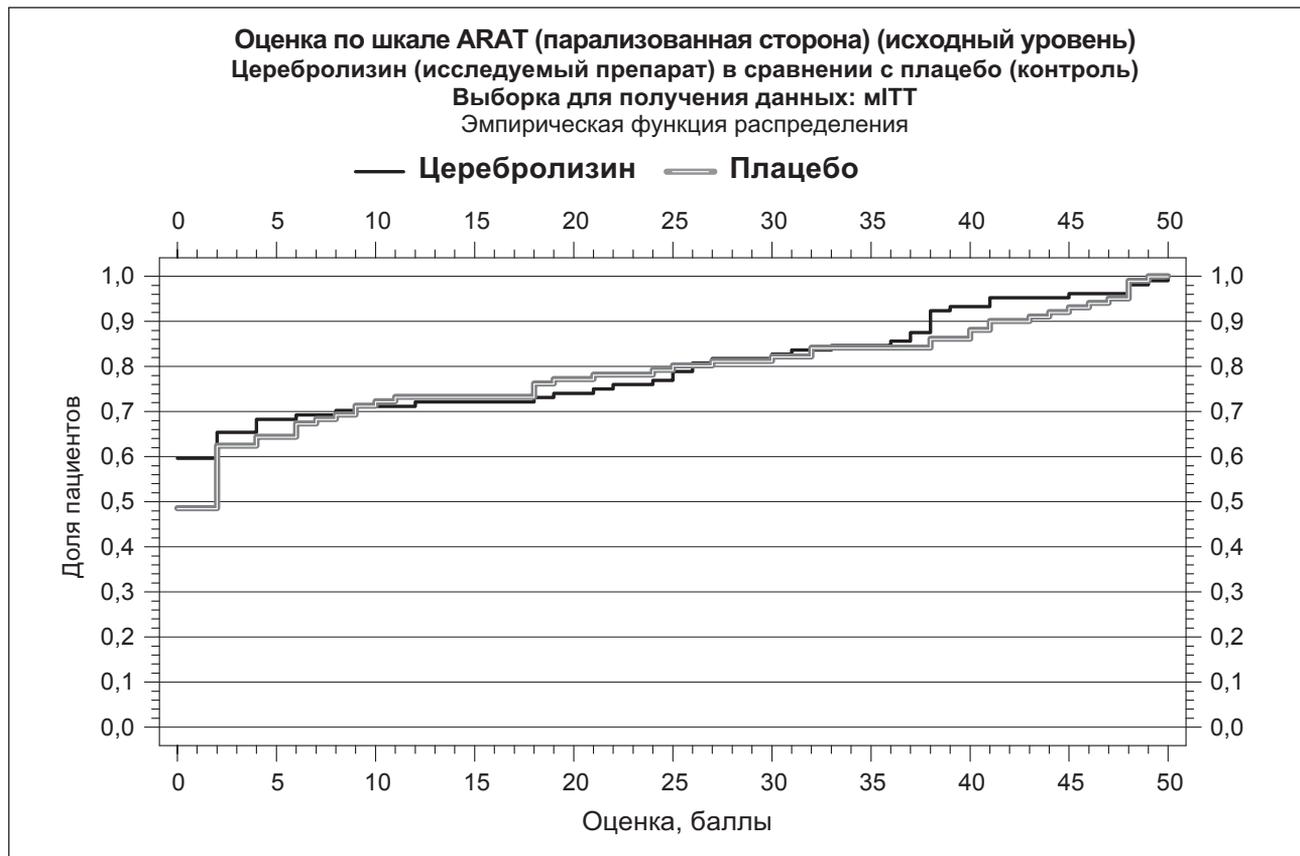


Рисунок II. Эмпирическая функция распределения, исходный балл по шкале ARAT, Церебролизин в сравнении с плацебо, мИТТ

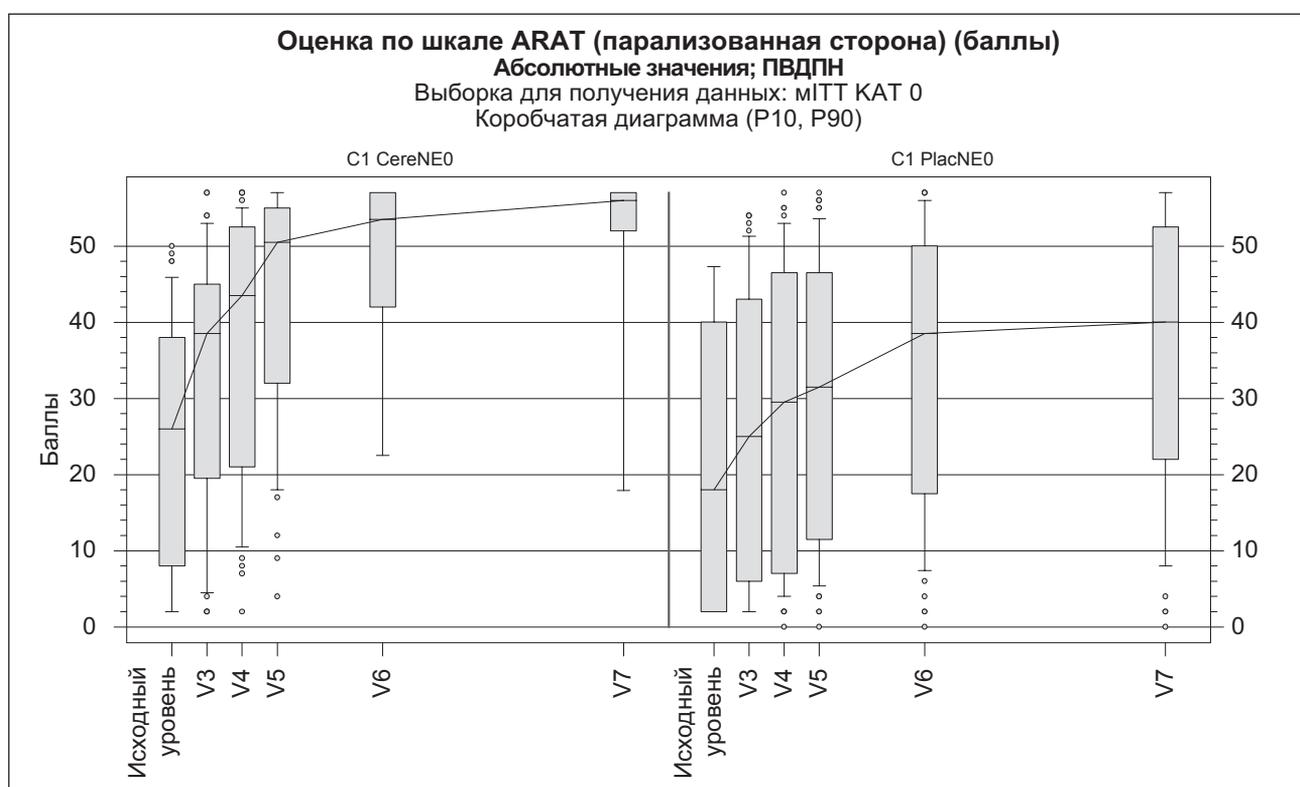


Рисунок III. Коробчатая диаграмма (P10, P90), оценка по шкале ARAT у пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0, динамика изменения, Церебролизин в сравнении с плацебо, мИТТ, ПВДПН

состояниями. Например, оценка по шкале ARAT = 0 исключительно на парализованной стороне означает, что вследствие развития двигательного дефицита больной не смог выполнить даже простейшие задания шкалы, однако мог сидеть за столом для проведения теста по шкале ARAT непарализованной рукой. Оценка по шкале ARAT = 0 для обеих рук при проведении скринингового и исходного обследования означает, что с учетом тяжести инсульта исследователи пытались провести тест, однако пациент не был способен принять сидячее положение для выполнения теста согласно инструкциям.

Donaldson и соавторы (2006) высказали предположение о неоднозначности способа оценивания по шкале ARAT, что может служить «важным источником неконтролируемой вариации между различными наблюдателями либо клиническими центрами» [5, 6].

На рис. II показана начальная оценка по шкале ARAT в виде эмпирической функции распределения в двух группах лечения (ось X отражает балл по шкале ARAT, ось Y — общее количество пациентов с по меньшей мере определенным результатом). Таким образом, оба распределения баллов по шкале ARAT отражены на всей шкале.

Как показано на рис. II, две группы лечения очень хорошо сопоставимы в плане оценки по шкале ARAT, тем не менее в обеих группах присутствует большое количество пациентов с исходным баллом по шкале ARAT = 0 (Церебролизин — 59,6 %, плацебо — 48,5 %; мИТТ).

С целью решения некоторых известных проблем оценивания, среди пациентов с исходной оценкой по шкале ARAT > 0 баллов (N = 94) был проведен запланированный анализ чувствительности; таким образом, исключалась гетерогенность нулевых оценок на начальном уровне. В оригинальный протокол исследования данный подгрупповой анализ был внесен в качестве первичного анализа чувствительности для снижения гетерогенности между различными центрами исследования.

На рис. III продемонстрирована динамика изменения балла по шкале ARAT до 90-го дня в заранее отобранной подгруппе пациентов с исходной оценкой по шкале ARAT > 0 баллов (ПВДПН).

Коробчатая диаграмма демонстрирует значительно более резкое первоначальное повышение показателя в группе препарата Церебролизин по сравнению с группой плацебо; при этом окончательная медиана в 90-й день (B7) составила 56, приближаясь, таким образом, к верхней границе шкалы ARAT. Окончательная медиана в группе плацебо (40,0) была существенно ниже, но тем не менее превышала таковую в общей выборке мИТТ (рис. 1A).

В первичной подгруппе пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0 определялось более чем умеренное превосходство с критерием MU = 0,66 (95% ДИ 0,55–0,78) в пользу препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (критерий Уилкоксона — Манна — Уитни,

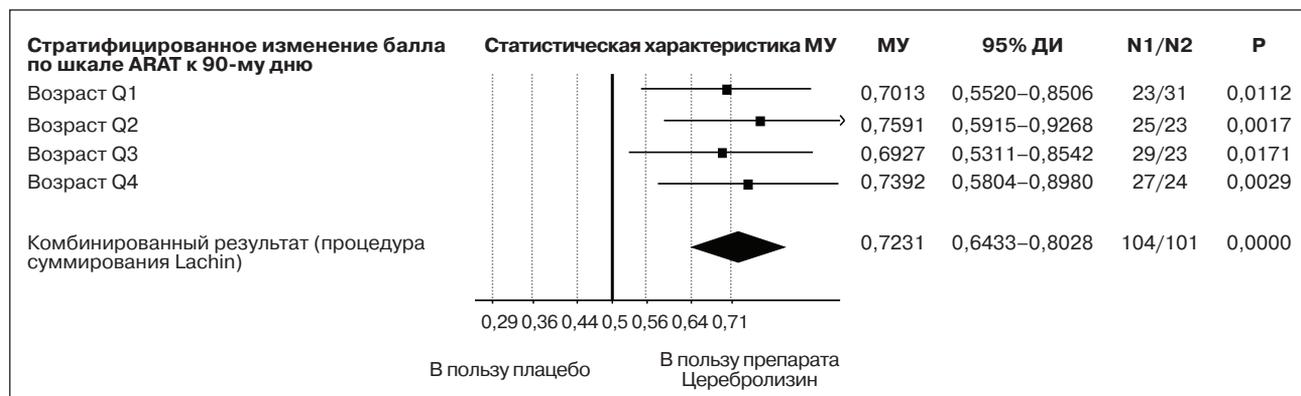


Рисунок IV. Форест-диаграмма, отображающая изменение оценки по шкале ARAT с исходного уровня до дня 90; стратификация по квартилям (Q) возраста в анализируемой выборке мИТТ — ПВДПН. Критерий Уилкоксона — Манна — Уитни (процедура суммирования Lachin)



Рисунок V. Форест-диаграмма, отражающая динамику оценки по шкале ARAT с начального уровня до 90-го дня; стратификация по полу в анализируемой выборке мИТТ — ПВДПН. Критерий Уилкоксона — Манна — Уитни (процедура суммирования Lachin)

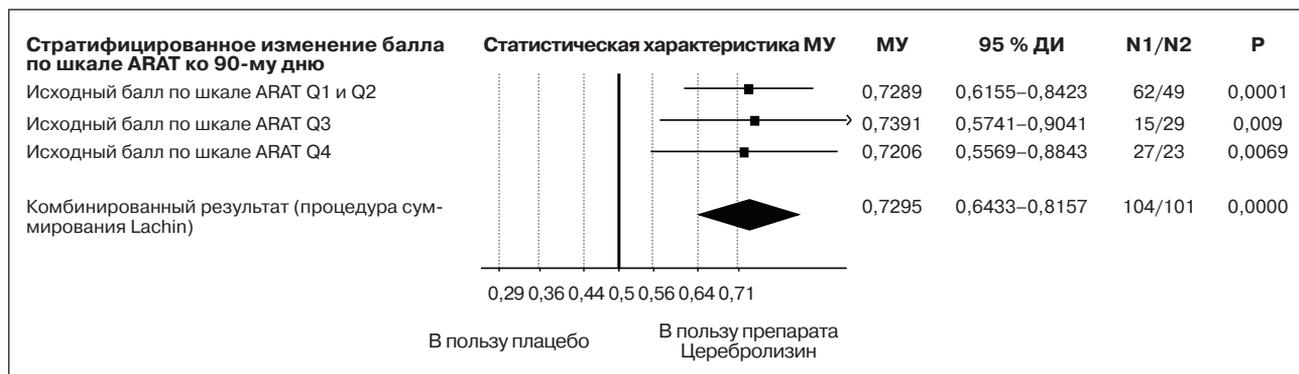


Рисунок VI. Форест-диаграмма, отображающая изменение оценки по шкале ARAT с исходного уровня до 90-го дня; стратификация по начальному баллу по шкале ARAT в анализируемой выборке мГТТ — ПВДПН. Критерий Уилкоксона — Манна — Уитни (процедура суммирования Lachin). Пороговое значение для квартилей 1 и 2 одинаково (исходный балл по шкале ARAT)

ПВДПН). Результаты анализа НС соответствуют такому же анализу ПВДПН с МУ = 0,67 (95 % ДИ 0,55–0,78).

Что касается общего состояния после перенесенного инсульта, то данные, полученные в подгруппе пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0, также в большей степени соответствуют результатам анализа общей выборки мГТТ с критерием МУ = 0,61 (95% ДИ 0,56–0,66) в пользу препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (критерий Уилкоксона — Манна — Уитни, ПВДПН) с МУ = 0,61 (95% ДИ 0,56–0,66) в отношении анализа наблюдаемых случаев.

Данные анализа чувствительности соответствуют результатам первичного анализа, что указывает на отсутствие значимого влияния различий у пациентов с исходным нулевым баллом по шкале ARAT на итог исследования.

Анализ чувствительности: исходная оценка по шкале ARAT 3–54 балла

Nijland и соавторы [6] определили минимальное и максимальное эталонные значения оценки по шкале ARAT на уровне < 3 (минимальное) и > 54 баллов (максимальное). При анализе чувствительности с применением этих эталонных значений к исходным баллам по шкале ARAT (N = 74) продемонстрирована статистическая достоверность анализа ПВДПН в пользу препарата Церебролизин (МУ = 0,64; 95% ДИ 0,51–0,77); это касается и анализа НС.

Анализ чувствительности: стратификация по возрасту, полу, оценке по шкале ARAT

Стратифицированный анализ по возрасту (рис. IV), полу (рис. V) и исходному баллу по шкале ARAT (рис. VI) был проведен как анализ чувствительности первичного критерия эффективности — оценки по шкале ARAT. Непараметрические результаты, полученные при анализе отдельных слоев, были объединены при помощи робастного метааналитического подхода (процедура суммирования Lachin в отношении вероятного превосходства [7]), который формально сочетает величины эффектов Манна — Уитни и общий скорректированный

итог. Результаты всех стратифицированных анализов подтверждают данные нескорректированных анализов (рис. 3).

Список литературы

1. Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease // *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 418-457. doi: 10.1056/NEJMr1201534.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* 2012; 380: 2095-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischemic stroke, update August 2014 // *Stroke.* 2014; 45: e222-e225. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007024.
4. Pierot L., Soize S., Benaissa A., Wakhloo A.K. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers // *Stroke.* 2015; 46: 909-914. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007935.
5. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F. et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
6. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L. et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1009-1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
7. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1019-1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
8. Saver J.L., Smith E.E., Fonarow G.C., Reeves M.J., Zhao X. et al.; GWTG-Stroke Steering Committee and Investigators. The «golden hour» and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset // *Stroke.* 2010; 41: 1431-1439. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.583815.
9. Zahuranec D.B., Majersik J.J. Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment // *Neurology.* 2012; 79 (13, suppl. 1): S22-S25. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826957cf.

10. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horkey L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke // *Ann. Neurol.* 2006; 59: 467-477. doi: 10.1002/ana.20741.
11. Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug therapy in stroke: from pre-clinical to clinical studies // *Pharmacology.* 2013; 92: 324-334. doi:10.1159/000356320.
12. Xu S.Y., Pan S.Y. The failure of animal models of neuroprotection in acute ischemic stroke to translate to clinical efficacy // *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2013;19:37-45.
13. Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke // *Stroke.* 2013; 44: 2942-2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731.
14. Hossmann K.A. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1310-1316. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186.
15. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // *Drugs Today.* 2012; 48 (suppl. A): 3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl. A).1739716.
16. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // *J. Neural Transm. (Vienna).* 2001; 108: 459-473.
17. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A. et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke // *Stroke.* 2013; 44: 1965-1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831.
18. Gutmann B., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M., Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death // *Neurotox. Res.* 2002; 4: 59-65. doi: 10.1080/10298420290007637.
19. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain // *Stroke.* 2005; 36: 1790-1795. doi: 10.1161/01.STR.0000173151.36031.be.
20. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery // *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16: 2861-2871. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x.
21. Ren J., Sietsma D., Qiu S., Moessler H., Finklestein S.P. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2007; 25: 25-31.
22. Hanson L.R., Liu X.F., Ross T.M., Doppler E., Zimmermann-Meinzingen S., Moessler H. et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage // *Am. J. Neuroprotect. Neuroregen.* 2009; 1: 60-66. doi: 10.1166/ajnn.2009.1010.
23. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 3275-3281. doi: 10.1002/jnr.22495.
24. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskil L.V., Shmalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke // *Zh. Nevropatol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova.* 2004; S11: 51-55.
25. 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. (Vienna).* 2005; 112: 415-428. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2.
26. Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 4: CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.
27. Lang W., Stadler C.H., 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: 95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
28. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z., 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; 43: 630-636. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
29. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B., Schabitz W.R. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // *Stroke.* 2006; 37: 1129-1136. doi: 10.1161/01.STR.0000209330.73175.34.
30. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drugs — future approaches to treatment of neurological disorders // *Acta Neurochir. Suppl.* 2010; 106: 291-294. doi: 10.1007/978-3-211-98811-4_54.
31. Stan A.D., Badişor A., Birlă C., Blesneag A.V., Opincariu I., Iancu M. et al. The influence of neurotrophic factors treatment on stroke volume // *Rom. J. Neurol.* 2013; 3: 124-129.
32. Lyle R.C. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research // *Int. J. Rehabil. Res.* 1981; 4: 483-492. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
33. Posteraro L., Formis A., Grassi E., Bigli M., Nati P., Proietti Bocchini C. et al. Quality of life and aphasia. Multicentric standardization of a questionnaire // *Eura Medicophys.* 2006; 42: 227-230.
34. Goodglass H., Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.
35. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery // *Statist. Med.* 2006; 25: 541-542. doi: 10.1002/sim.2508.
36. Rothmann M.D., Wiens B.L., Chan I.S. Chapter 12.5: Ordinal data // Rothmann M.D., Wiens B.L., Chan I.S., eds. *Design and Analysis of Non-Inferiority Trials.* Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2011: 353-356.
37. Munzel U., Hauschke D. A nonparametric test for proving non-inferiority in clinical trials with ordered categorical data // *Pharmaceut. Statist.* 2003; 2: 31-37. doi: 10.1002/psf.17.
38. Kieser M., Friede T., Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance // *Stat. Med.* 2013; 32: 1707-1719. doi: 10.1002/sim.5634.
39. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
40. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 1988; 4: 637-642. doi: 10.1017/S0266462300007728.
41. Whitehead J., Branson M., Todd S. A combined score test for binary and ordinal endpoints from clinical trials // *Stat. Med.* 2010; 29: 521-532. doi: 10.1002/sim.3822.
42. Lu M., Tilley B.C.; NINDS t-PA Stroke Trial Study Group. Use of odds ratio or relative risk to measure a treatment effect in clinical trials with multiple correlated binary outcomes: data from

the NINDS t-PA stroke trial // *Stat. Med.* 2001; 20: 1891-1901. doi: 10.1002/sim.841.

43. Tilley B.C., Marler J., Geller N.L., Lu M., Legler J., Brott T. et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial // *Stroke.* 1996; 27: 2136-2142.

44. Wei L.J., Lachin J.M. Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations // *J. Am. Stat. Assoc.* 1984; 79: 653-661. doi: 10.1080/01621459.1984.10478093.

45. Lachin J.M. Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations // *Stat. Med.* 1992; 11: 1151-1170. doi: 10.1002/sim.4780110903.

46. Tamhane A., Dmitrienko A. Analysis of multiple endpoints in clinical trials // Dmitrienko A., Tamhane A.C., Bretz F., eds. *Multiple Testing Problems in Pharmaceutical Statistics*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2009:131-163.

47. Chang B.S., Lowenstein D.H.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2003; 60: 10-16.

48. Biester K., Lange S., Kaiser T., Potthast R. High dropout rates in trials included in Cochrane reviews. Paper Presented at: XIV Cochrane Colloquium. Dublin, Ireland; 2006.

49. Higgins J.P., Altman D.G., Sterne J.A. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies // Higgins J.P., Green S., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.* <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed January 13, 2015.

50. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility // *Stroke.* 2008; 39: 390-396. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.

51. Cumming T.B., Thrift A.G., Collier J.M., Churilov L., Dewey H.M., Donnan G.A. et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial // *Stroke.* 2011; 42: 153-158. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.594598.

52. Craig L.E., Bernhardt J., Langhorne P., Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention // *Stroke.* 2010; 41: 2632-2636. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588244.

53. Sundseth A., Thommessen B., Rønning O.M. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial // *Stroke.* 2012; 43: 2389-2394. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646687.

54. Diserens K., Moreira T., Hirt L., Faouzi M., Grujic J., Bieler G. et al. Early mobilization out of bed after ischaemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial // *Clin. Rehabil.* 2012; 26: 451-459. doi: 10.1177/0269215511425541.

55. Bernhardt J., Thuy M.N., Collier J.M., Legg L.A. Very early versus delayed mobilisation after stroke // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21: CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub2.

56. Kwakkel G., van Peppen R., Wagenaar R.C., Wood-Dauphinee S., Richards C., Ashburn A. et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis // *Stroke.* 2004; 35: 2529-2539. doi: 10.1161/01.STR.0000143153.76460.7d.

57. Hsieh C.L., Hsueh I.P., Chiang F.M., Lin P.H. Inter-rater reliability and validity of the action research arm test in stroke patients // *Age Ageing.* 1998; 27: 107-113.

58. Platz T., Pinkowski C., van Wijck F., Kim I.H., di Bella P., Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study // *Clin. Rehabil.* 2005; 19: 404-411.

59. Yozbatiran N., Der-Yeghalian L., Cramer S.C. A standardized approach to performing the action research arm test // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2008; 22: 78-90. doi: 10.1177/1545968307305353.

Перевод с англ. Е. Куца
Оригинал статьи доступен на
<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2015/11/12/STROKEAHA.115.009416>

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

Wolf-Dieter Heiss, MD, Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

Volker Hoemberg, MD, Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

Ovidiu Bajenaru, MD, PhD, Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Cristian Dinu Popescu, MD, PhD, Department of Neurology, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Johannes C. Vester, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

Volker W. Rahlfs, PhD, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

Edith Doppler, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Dieter Meier, MD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Herbert Moessler, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Alla Guekht, MD, PhD, DMedSci, Department of Neurology, Neurosurgery and Genetics, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital № 8 for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

ЦЕРЕБРОЛІЗИН І ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ (ДОСЛІДЖЕННЯ CARS)

Резюме. Передумови і мета дослідження. Метою цього дослідження було вивчення поліпшення моторної функції верхніх кінцівок у пацієнтів, які перенесли інсульт, при прийомі препарату Церебралізін порівняно з плацебо до 90-

го дня з моменту початку захворювання. **Методи.** Проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багаточентрове дослідження в паралельних групах. Пацієнти отримували Церебралізін (30 мл/добу) або

плацебо (фізіологічний розчин) один раз на добу протягом 21 дня, лікування починалося через 24–72 години після розвитку інсульту. Також пацієнти брали участь у стандартній програмі реабілітації тривалістю 21 день, що починалася в межах 72 годин після розвитку інсульту. Первинною кінцевою точкою виступала оцінка за шкалою ARAT (Action Research Arm Test) на 90-й день від початку захворювання. **Результати.** При непараметричній оцінці величини ефекту в балах за шкалою ARAT у 90-й день продемонстровано виражену перевагу препарату Церебролізін порівняно з плацебо (критерій Манна — Уїтні 0,71; 95% довірчий інтервал 0,63–0,79; $P < 0,0001$). При багатовимірному аналізі величини ефекту стосовно загального стану, згідно з дослідженням за 12 різними шкалами результатів, відзначено перевагу препарату Церебролізін у діапазоні від невеликого до середнього

(критерій Манна — Уїтні 0,62; 95% довірчий інтервал 0,58–0,65; $P < 0,0001$). Частота дострокового завершення терапії становила $< 5\%$ (3,8%). Церебролізін був безпечним у застосуванні і мав хорошу переносимість. **Висновки.** Церебролізін мав сприятливий вплив на функціональне відновлення і загальні результати в ранньому реабілітаційному періоді після інсульту. Безпека його застосування була порівнянна з такою плацебо, що свідчить про сприятливу величину співвідношення користь/ризик. Оскільки це дослідження було пошуковим і проводилося у вибірках відносно невеликого розміру, його результати необхідно підтвердити у великому рандомізованому клінічному дослідженні.

Ключові слова: Церебролізін, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, функціональне відновлення, реабілітація, інсульт.

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

Wolf-Dieter Heiss, MD, Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

Volker Hoemberg, MD, Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

Ovidiu Bajenaru, MD, PhD, Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Cristian Dinu Popescu, MD, PhD, Department of Neurology, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Johannes C. Vester, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailing, Germany

Volker W. Rahlfs, PhD, Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailing, Germany

Edith Doppler, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Dieter Meier, MD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Herbert Moessler, PhD, Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

Alla Guekht, MD, PhD, DMedSci, Department of Neurology, Neurosurgery and Genetics, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital № 8 for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

CEREBROLYSIN AND RECOVERY AFTER STROKE (CARS)

Summary. Background and Purpose. The aim of this trial was to investigate whether stroke patients who receive Cerebrolysin show improved motor function in the upper extremities at day 90 compared with patients who receive a placebo. **Methods.** This study was a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. Patients were treated with Cerebrolysin (30 mL/d) or a placebo (saline) once daily for 21 days, beginning at 24 to 72 hours after stroke onset. The patients also participated in a standardized rehabilitation program for 21 days that was initiated within 72 hours after stroke onset. The primary end point was the Action Research Arm Test score on day 90. **Results.** The nonparametric effect size on the Action Research Arm Test score on day 90 indicated a large superiority of Cerebrolysin compared with the placebo (Mann-Whitney estimator, 0.71; 95% confidence interval,

0.63–0.79; $P < 0.0001$). The multivariate effect size on global status, as assessed using 12 different outcome scales, indicated a small to medium superiority of Cerebrolysin (Mann-Whitney estimator, 0.62; 95% confidence interval, 0.58–0.65; $P < 0.0001$). The rate of premature discontinuation was $< 5\%$ (3.8%). Cerebrolysin was safe and well tolerated. **Conclusions.** Cerebrolysin had a beneficial effect on function and global outcome in early rehabilitation patients after stroke. Its safety was comparable with that of the placebo, suggesting a favorable benefit/risk ratio. Because this study was exploratory and had a relatively small sample size, the results should be confirmed in a large-scale, randomized clinical trial.

Key words: Cerebrolysin, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, recovery of function, rehabilitation, stroke.