

Milan R. Vosko^{1,2}, Daniel Sanak³, Youngrok⁴, Jarungchai S. Vatanagut⁵, Tamer Roushdy⁶, Natan M. Bornstein⁷, Johannes C. Vester⁸, Michael Brainin⁹, від імені групи дослідників C-REGS2

¹Department of Neurology, Kepler University Hospital, Johannes Kepler University, Linz, Austria

²Department of Neurology, Landesklinikum Amstetten, Amstetten, Austria

³Department of Neurology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

⁴Department of Neurology, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, South Korea

⁵Department of Internal Medicine, Perpetual Succour Hospital, Cebu City, Philippines

⁶Department of Neurology, Ain Shams University, Cairo, Egypt

⁷Department of Neurology, Shaare Zedek Medical Center, Tel Aviv, Israel

⁸Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

⁹Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems, Krems, Austria

C-REGS2 — багатонаціональне високоякісне порівняльне дослідження ефективності Церебролізину при помірному гострому ішемічному інсульті

Резюме. Актуальність. Головною метою дослідження Cerebrolysin REGistry Study in Stroke 2 (C-REGS2) була систематична реєстрація рутинного клінічного застосування Церебролізину у пацієнтів з помірним ішемічним інсультом відповідно до принципів проспективного контрольованого дослідження ефективності (КДЕ) для порівняння ефективності препарату з точки зору функціонального відновлення з тими пацієнтами, які отримували лише стандартну терапію. **Матеріали та методи.** У дослідженні C-REGS2 використовувався відкритий проспективний контрольований дизайн порівняльної ефективності та принципи Target Trial Emulation Framework (TTEF) і Good Research for Comparative Effectiveness (GRACE) для високоякісних обсерваційних досліджень, що ґрунтуються на високоякісному дослідженні порівняльної ефективності (HQCER) для документування ефектів лікування в клінічній практиці. Дослідження проводилося у 16 країнах світу з квітня 2018 до квітня 2024 року. Помірний ішемічний інсульт визначався, якщо бал за шкалою NIHSS дорівнював 8–15. Способи лікування та призначені супутні препарати відповідали місцевим стандартам. Методологія включала ретельний попередньо визначений аналіз та централізований моніторинг на основі ризику, щоб забезпечити мінімальну систематичну похибку при реєстрації, максимізувати якість даних та загальну надійність результатів дослідження. Порівнювані групи пацієнтів були стандартизовані з використанням обмеженого когортного дизайну та непараметричної багаторівневої стратифікації відповідно до принципів GRACE. Первинною кінцевою точкою був порядковий аналіз за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) через 90 днів після початку інсульту. Вторинними кінцевими точками були показники за шкалою інсульту NIHSS на 21-й та 90-й день після початку інсульту, за mRS через 21 день після інсульту, частка пацієнтів із відмінним відновленням (mRS 0–1), а також частка пацієнтів з функціональною незалежністю (mRS 0–2) через 90 днів після початку інсульту та порядковий аналіз Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA) через 90 днів після інсульту. **Результати.** З 1865 пацієнтів, що брали участь у дослідженні, цільова популяція складалася з 1769 пацієнтів (1021 особа, що отримувала Церебролізін, та 748 осіб контрольної групи). Медіана NIHSS на початку дослідження становила 10,0. Медіана дози Церебролізину становила 30 мл, медіана тривалості лікування — 10 днів. Церебролізін перевершував стандартну терапію за первинною кінцевою точкою незалежно від попереднього тромболізу (MW 0,6157; довірчий інтервал (ДІ) 0,5910–0,6404; $P < 0,0001$), а також за всіма вторинними кінцевими точками: mRS на 21-й день (MW 0,6065, 95% ДІ 0,5811–0,6319, $P < 0,0001$), NIHSS на 21-й день (MW 0,5792; 95% ДІ 0,5576–0,6008; $P < 0,0001$) та NIHSS на 90-й день (MW 0,5781; ДІ 0,5561–0,6002; $P < 0,0001$). Додаткові попередньо визначені вторинні кінцеві точки (частка пацієнтів з відмінним відновленням та функціональною незалежністю) показали помірну пе-

ревагу Церебролізину. Порядковий показник МоСА показав перевагу Церебролізину в цільовій популяції ($MW 0,5530$; $DI 0,5282-0,5778$; $P < 0,0001$) з більш вираженими ефектами в підгрупі з когнітивними порушеннями на початку дослідження (інформаційний опитувальник щодо когнітивного зниження у людей похилого віку ($IQCODE$) $\geq 3,3$). Відмінностей у заходах безпеки не було зафіксовано. Дослідження вирізняється надійною цілісністю даних, з валідними записами 90,9 % для первинної 90-денної оцінки mRS з багаторівневою стандартизацією суміші випадків та загальним рівнем вибуття з дослідження до останнього візиту лише 5,7 % пацієнтів. **Висновки.** Результати дослідження C-REGS2 показали ефективність та безпеку Церебролізину при гострому інсульті середнього ступеня тяжкості в реальній клінічній практиці. **Ключові слова:** Церебролізін; GRACE; HQCER; гострий ішемічний інсульт; функціональний результат; високоякісне дослідження порівняльної ефективності

Вступ

Інсульт залишається провідною причиною інвалідності та смертності у усьому світі, і це означає, що необхідні нові методи лікування та реабілітації [1]. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) вважаються золотим стандартом клінічних досліджень, їх дизайн оптимізований для внутрішньої оцінки, наприклад для окремо визначених груп пацієнтів. Отже, необхідні подальші дослідження ефективності та безпеки терапевтичних втручань у звичайних клінічних умовах.

Дослідження фази 4 після затвердження та неінтервенційні дослідження набули більшої актуальності завдяки зростанню цінності реальних доказів, доповнюючи дослідження до затвердження [2, 3], надаючи важливі дані про безпеку та ефективність у різних групах пацієнтів у звичайних клінічних умовах [4–6].

Ці дані все частіше використовуються регуляторними органами, органами з оцінки медичних технологій та платниками для сприяння прийняттю обґрунтованих рішень [7, 8]. Дослідження порівняння ефективності (ДПЕ) особливо цінні у випадках інсульту, коли гетерогенність пацієнтів та складність догляду вимагають доказів із клінічної практики [9].

Для забезпечення методологічної надійності таких досліджень було створено кілька структур. Принципи GRACE та Target Trial Emulation Framework (TTEF) надають рекомендації щодо дизайну досліджень, прозорості та аналітичної ретельності в ДПЕ [10, 11]. Вони слугують орієнтирами для побудови високоякісних досліджень, акцентуючи увагу на попередньо визначених протоколах, виборі відповідних груп порівняння, впровадженні стратегій зменшення упередженості та аналізі чутливості [12, 13]. За умови послідовного застосування принципів ДПЕ може запропонувати надійні набори даних, які доповнюють та розширюють дані з РКД [14].

Було продемонстровано, що Церебролізін, нейропептидний препарат з мультимодальною активністю, імітує активність ендогенних нейротрофічних факторів. Таким чином, він сприяє церебропротекції, нейропластичності та нейрогенезу, модулюючи відповідні шляхи передачі сигналів, такі як PI3K/Akt, Sonic Hedgehog та MAPK/ERK. Він поліпшує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, зменшує запалення та демонструє ефективність у поліпшенні функціональних, а також когнітивних результатів у моделях інсульту [15–18]. Дослідження Церебролізину та відновлення після ін-

сульту (CARS) продемонструвало вірогідне поліпшення рухової функції та загального результату у пацієнтів, яким проводилося лікування Церебролізином та рухова реабілітація, порівняно з групою плацебо; показник необхідної кількості пацієнтів для лікування в цьому дослідженні становив 7,1 для клінічно вірогідних змін у ранньому неврологічному відновленні [19, 20]. У пацієнтів, які страждали на нефлюентну афазію після інсульту (дослідження ESCAS), лікування Церебролізином призвело до вірогідного поліпшення відновлення мовлення та зменшення неврологічного дефіциту [21]. Метааналізи підтвердили корисний вплив Церебролізину на раннє неврологічне відновлення та безпеку препарату [22–24]. Кілька настанов рекомендують використовувати Церебролізін для нейрореабілітації після інсульту [25, 26]. З огляду на попередні результати метою нашої роботи була оцінка ефективності лікування Церебролізином у реальних умовах у пацієнтів із гострим інсультом середнього ступеня тяжкості.

Матеріали та методи

C-REGS2 було проспективним нерандомізованим відкритим обсерваційним контрольованим дослідженням ефективності, яке відповідало принципам HQCER [27] та GRACE [10], а також додатково охоплювало ключові концептуальні компоненти цільового дослідження [11]. Дослідження поєднувало структурований методологічний підхід із заздалегідь визначеними процедурами аналізу та централізованим моніторингом на основі ризику, а також сліпим впровадженням плану статистичного аналізу та бази даних аналізу незалежною центральною статистичною установою.

Усі зареєстровані пацієнти підписали інформовану згоду. Інтенсивна терапія та Церебролізін призначалися відповідно до місцевих стандартів, не змінювалися протягом дослідження та не зазнавали впливу протоколу дослідження. Супутнє застосування ліків не обмежувалося.

Щоб мінімізувати систематичну помилку та вплив різних факторів, групи пацієнтів були стандартизовані за допомогою непараметричних багаторівневих процедур стратифікації, як рекомендовано в настановах GRACE [10]. Стратифікація верхнього рівня базувалася на діапазоні від 8 до 15 балів за NIHSS [28, 29]. Враховуючи рекомендовану нижню межу включення 8,30, верхню межу технічно довелося встановити на рівні 15, щоб зберегти достатні розміри вибірки.

Для коригування даних щодо віку, наявності діабету та захворювань дрібних судин було проведено стратифікацію другого рівня за допомогою об'єднання Кохрана — Мантеля — Хензеля [28] (рис. 1). Відповідно до принципів ДПЕ для подальшої мінімізації впливу різних факторів було використано обмежений когортний дизайн шляхом виключення пацієнтів з інсультом в анамнезі або з інвалідністю ($mRS > 1$) [27].

Було проведено формальний непараметричний розрахунок розміру вибірки, хоча оцінки потужності були лише орієнтовними. Розрахунок було налаштовано таким чином, щоб дозволити виявлення малих відмінностей між групами з потужністю 90 %. Розрахований загальний розмір вибірки становив 1745 осіб. Щоб компенсувати звичайні неоднозначності, вибірку було збільшено в 1,15 раза до загальної кількості приблизно 2000 осіб.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою був порядковий аналіз mRS на 90-й день після інсульту. Вторинними кінцевими точками були бали за шкалою NIHSS на 21-й та 90-й дні та mRS на 21-й день. Крім того, бали за mRS аналізувалися на предмет наявності відмінного відновлення (mRS 0–1) та функціональної незалежності (mRS 0–2). Для оцінки когнітивного зниження використовували МоСА [31] на 90-й день після інсульту. Були проведені подальші аналізи чутливості, включаючи оцінку найгіршого рангу для відсутніх значень mRS у групі Церебралізіну, аналіз нефатальних серйозних побічних ефектів, результат оцінки за МоСА на основі дихотомізованого IQCODE ($\leq 3,3$ та $> 3,3$) [32], проведення чи не проведення тромболізу та госпіталізації до інсультного відділення. Що стосується первинних результатів ефективності, то було проведено аналіз коваріації (ANCOVA) з коригуванням на вихідні бали NIHSS як аналіз чутливості (цільова популяція та популяція наміру включення в дослідження (Intention to Include, ITI)). Для порядкових та бінарних даних використовувалася статистика Манна — Вітні (MW) [33–35]. Оцінка переваги проводилася на основі нульової гіпотези про відсутність різниці між групами лікування, з порогоми інтерпретації від меншої різниці ($MW < 0,5$) до більшої ймовірності ($MW > 0,5$).

Результати наведено у вигляді значень P , а також показників розміру ефекту MW з відповідними довірчими інтервалами [33–36]. Статистику MW також можна виразити в інших поширених показниках розміру ефекту [28, 33, 37], таких як відношення шансів (OR) або кількість пацієнтів, необхідних для лікування.

Для дихотомізованих результатів розраховувалися OR, доповнені розміром ефекту MW для міжрезультатного порівняння [33]. Аналіз безпеки оцінював смертність, побічні ефекти та серйозні побічні ефекти на основі спостережуваних випадків з використанням OR, при цьому на популяції ITI проводилися як аналізи з урахуванням додаткових факторів, так і аналізи чутливості. Для різносторонньої оцінки

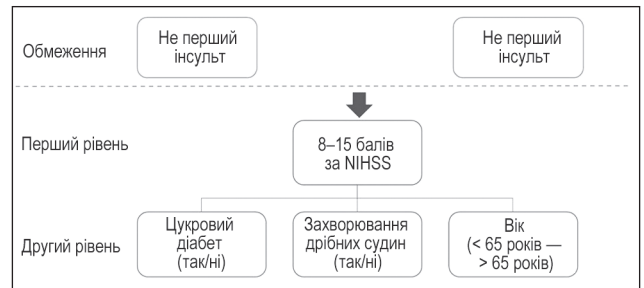


Рисунок 1. Обмежений когортний дизайн з багаторівневою стратифікацією

результатів лікування пацієнтів, що перенесли інсульт, оцінювалися як серйозні, так і незначні побічні ефекти.

Якість даних підтримувалася за допомогою системи електронної форми звіту про випадок (eCRF) із вбудованою валідацією та незалежним централізованим статистичним моніторингом. За згодою ICH E6 (R2), EMA/269011/2013 [38] план статистичного аналізу був доопрацьований та розміщений у репозиторії ISRCTN до блокування бази даних та розкриття інформації про статистику для аналізу. Детальна методологія C-REGS-2 була опублікована раніше [29].

Результати

З квітня 2018 року до грудня 2023 року у дослідженні було зареєстровано 1865 пацієнтів у 16 країнах Європи, Азії, Африки та Південної Америки. Близько 3,2 % зареєстрованих пацієнтів не відповідали критеріям включення до популяції ITI. З популяції ITI 2,0 % не відповідали критеріям включення до цільової популяції. Таким чином, 94,5 % усіх зареєстрованих пацієнтів були включені до цільової популяції, а 90,0 % зареєстрованих пацієнтів були остаточно включені до попередньо визначеного аналізу. Демографічні та вихідні характеристики проаналізованих пацієнтів наведено в табл. 1. Блок-схема дослідження подана на рис. 2.

Оцінка ефективності

Попередньо запланований аналіз даних за mRS як первинного результату з використанням показника розміру ефекту MW показав статистично вірогідну помірну або середню перевагу лікування Церебралізином порівняно з групою контролю (MW 0,6157; 95% ДІ 0,5910–0,6404; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$; рис. 3).

Щодо відсутніх кінцевих балів за mRS для групи Церебралізіну було проведено оцінку найгіршого рангового бала як консервативний підхід чутливості. Результати найгіршого рангового бала впевнено підтвердили первинні результати ($P < 0,0001$), виключаючи систематичну помилку через передчасне припинення прийому препарату.

Порядковий показник за mRS також був проаналізований щодо раннього відновлення після інсульту (21-й день), що також показало помірну або середню перевагу в групі Церебралізіну (MW 0,6065; 95% ДІ 0,5811–0,6319; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,1696$).

Оцінка багаторівнево скоригованої частки пацієнтів з відмінним відновленням на 90-й день у цільовій популяції (target population, TP) (mRS 0–1, TP, OC) показала MW 0,66 (95% ДІ 0,62–0,70; $P_{\text{Wei-Lachin}} < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$), з отриманим OR [33] 2,74 (95% ДІ 2,12–3,60) на користь Церебролізину. Подібні результати були отримані для частки пацієнтів з функціональною незалежністю (mRS 0–2) з MW 0,67 (95% ДІ 0,63–0,71;

$P_{\text{Wei-Lachin}} < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$) та похідним OR [33] 2,88 (95% ДІ 2,28–3,68).

Аналіз показників за NIHSS показав невелику перевагу Церебролізину порівняно з контрольною групою (MW 0,5781; 95% ДІ 0,5561–0,6002; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,3134$; рис. 4) на 90-й день та аналогічний результат на 21-й день (MW 0,5792; 95% ДІ 0,5576–0,6008; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,3210$), що знову ж таки вказує на клі-

Таблиця 1. Базові демографічні характеристики (цільова популяція)

Параметри	Всього n = 1769	Церебролізін n = 1021	Контроль n = 748
Чоловіча стать, n (%)	1080 (61,1)	630 (61,7)	450 (60,2)
Середній вік, роки (SD)	64,4 (11,3)	63,9 (11,1)	65,2 (11,4)
Середній період часу до госпіталізації, години (IQR)	5 (8)	5 (10)	6 (8)
Лікування в інсультному відділенні, n (%)	1156 (65,3)	667 (65,3)	489 (65,4)
Застосування в/в тромболізису, n (%)	312 (17,6)	219 (21,4)	93 (12,4)
Перевага факторів ризику, n (%)			
Цукровий діабет	432 (24,4)	257 (25,2)	175 (23,4)
Захворювання малих судин	350 (19,8%)	207 (20,3%)	143 (19,1%)
Попередній діагноз TIA	89 (5,0)	48 (4,7)	41 (5,5)
Гіперліпідемія	801 (45,3)	458 (44,9)	343 (45,9)
Застійна серцева недостатність	213 (12,0)	103 (10,1)	110 (14,7)
Артеріальна гіпертензія	1509 (85,3)	855 (83,7)	654 (87,4)
Фібриляція передсердь	322 (18,2)	188 (18,61)	134 (18,28)
Курець на початку інсульту	443 (25,0)	248 (24,3)	195 (26,1)
Базовий показник за NIHSS			
Середнє значення $\pm$ SD	10,3 $\pm$ 2,2	10,4 $\pm$ 2,2	10,3 $\pm$ 2,2
Медіана (IQR)	10,0 (4,0)	10,0 (3,0)	10,0 (4,0)

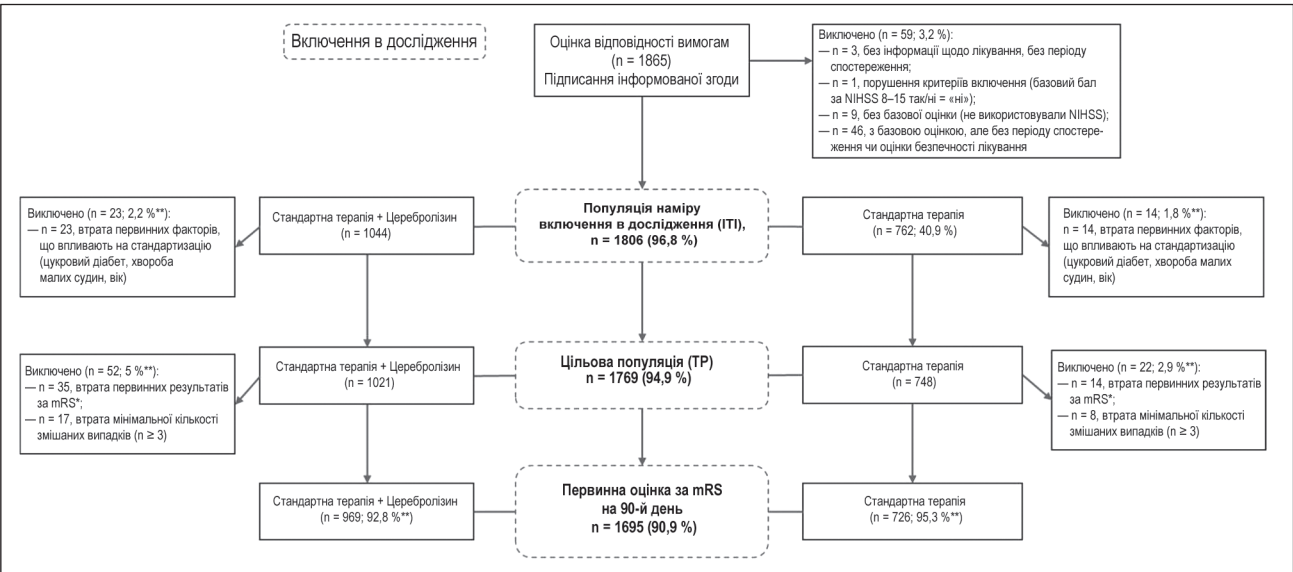


Рисунок 2. Блок-схема CONSORT (Консолідовані стандарти звітності про дослідження)

Примітки: * — асоційовано з показником за mRS на 21-й день, який становив від 0 до 1, не було попереднього погіршення за шкалою в усіх групах лікування; ** — відсоток від популяції наміру включення в дослідження (Intention to Include, ITI).

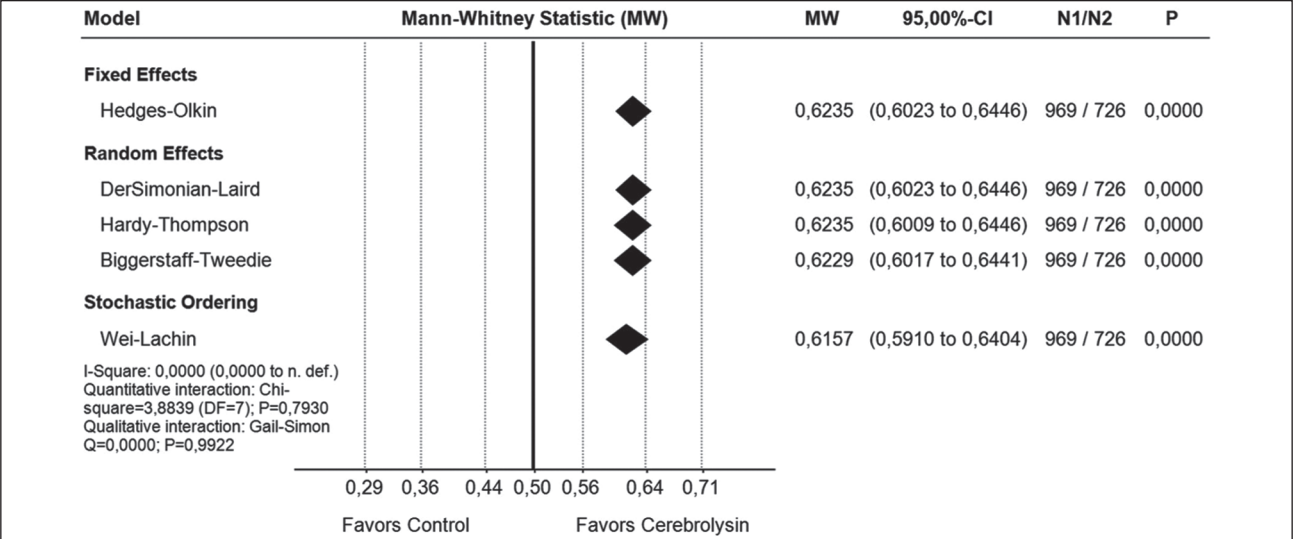


Рисунок 3. Порядковий аналіз за mRS (всі стадії, TP) через 90 днів після початку інсульту (абсолютні бали, розмір ефекту MW, спостережувані випадки (OC), TP)

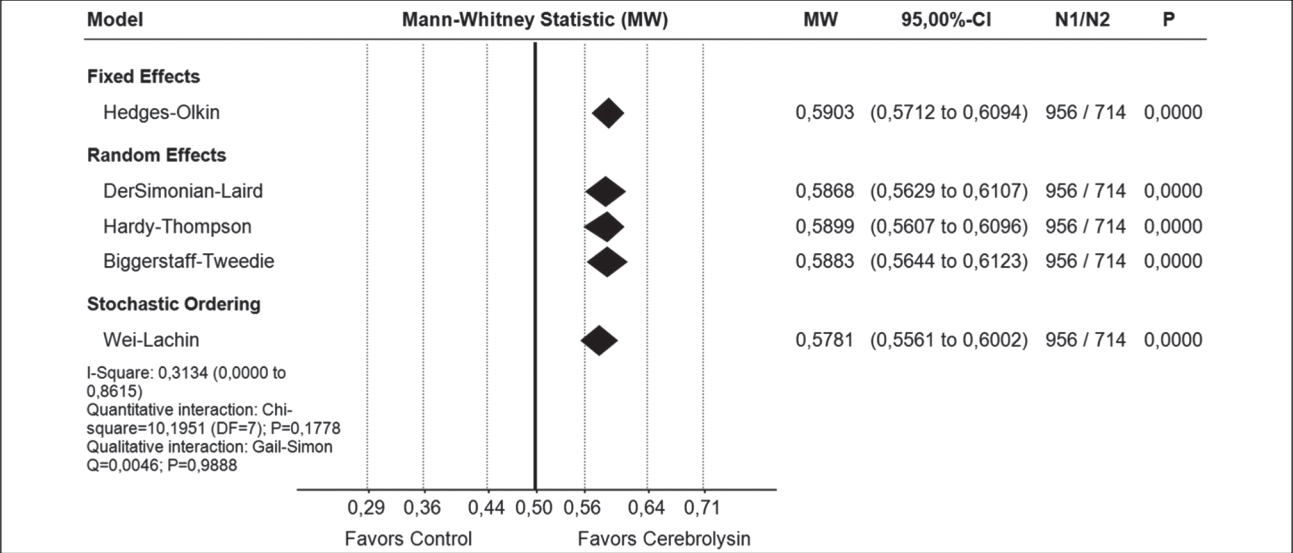


Рисунок 4. Порядковий показник за шкалою інсульту NIHSS через 90 днів після початку інсульту (абсолютні бали, MW, OC, TP)

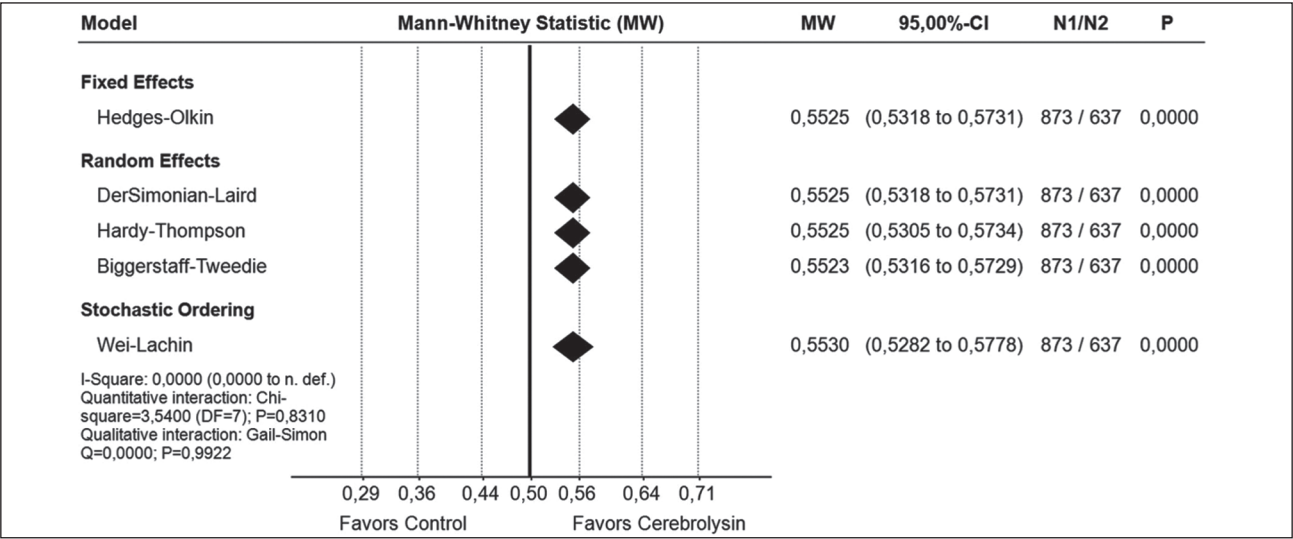


Рисунок 5. Порядковий показник за MoCA через 90 днів після початку інсульту (MW, OC, TP)

нічне поліпшення стану пацієнтів, які отримували Церебролізін, вже на ранніх стадіях одужання. Аналіз шкали MoCA на 90-й день після інсульту продемонстрував невелику, але статистично вірогідну перевагу Церебролізіну порівняно з контрольною групою (MW 0,5530; 95% ДІ 0,5282–0,5778; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$; рис. 5). Щоб врахувати когнітивний статус до інсульту, дані MoCA були дихотомізовані, як описано раніше (IQCODE $\leq 3,3$ означає, що немає ознак когнітивних порушень до інсульту, IQCODE $> 3,3$ свідчить про вже існуюче когнітивне зниження) [39]. Бали за MoCA на 90-й день були загалом вищими у пацієнтів з IQCODE $\leq 3,3$ (MW 0,5282; 95% ДІ 0,5040–0,5524; $P = 0,0222$; $I^2 = 0,0000$) порівняно з тими, у кого IQCODE $> 3,3$ (MW 0,5803; 95% ДІ 0,5306–0,6300; $P = 0,0015$; $I^2 = 0,0000$; рис. 6). Примітно, що вплив Церебролізіну на когнітивні показники був особливо вираженим у підгрупі з ознаками когнітивного дефіциту до інсульту (IQCODE $> 3,3$), що вказує на те, що ці пацієнти отримали найбільшу користь від лікування з точки зору показників когнітивних функцій.

Аналіз чутливості порівнював показники за mRS через 90 днів після початку інсульту у пацієнтів, яким проводився та не проводився тромболізис (рис. 7, панелі А та В). У групі цільової популяції 17,6 % пацієнтів отримували тромболізис. У групі без тромболізу (82,4 %) ефект лікування Церебролізіном був порівняним з первинним результатом (MW 0,6226; 95% ДІ 0,5943–0,6505; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$; рис. 7, панель А). Слід зазначити, що в групі пацієнтів, які отримували

тромболізис, лікування Церебролізіном призвело до статистично вірогідної переваги над попередньо визначеною робустною процедурою Вей — Лахіна, незважаючи на значно менший розмір вибірки (MW 0,5723; 95% ДІ 0,5091–0,6354; $P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,0248$; $I^2 = 0,3537$; рис. 7, панель В).

Аналіз пацієнтів, які проходили та не проходили лікування в інсультному відділенні, показав однаковий результат. Серед пацієнтів, які не лікувалися в інсультному відділенні (34,70 %), було продемонстровано помірну або середню перевагу в групі Церебролізіну (MW 0,6673; 95% ДІ 0,6159–0,7188; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$). Пацієнти, які проходили лікування в інсультному відділенні (65,30 %), демонстрували помірну перевагу у групі Церебролізіну (MW 0,5999; 95% ДІ 0,5696–0,6301; $P < 0,0001$; $I^2 = 0,0000$).

Аналіз безпеки

Не було вірогідних відмінностей між групами щодо випадків смерті, серйозних побічних ефектів та нефатальних серйозних побічних ефектів (усі $P \geq 0,1$). Усі аналізи проводилися в популяції наміру включення в дослідження з використанням моделі фіксованих ефектів з поправкою на тяжкість інсульту.

Обговорення

Дослідження C-REGS2 показало, що лікування Церебролізіном забезпечувало вірогідне поліпшення функціонального результату через 90 днів після інсульту

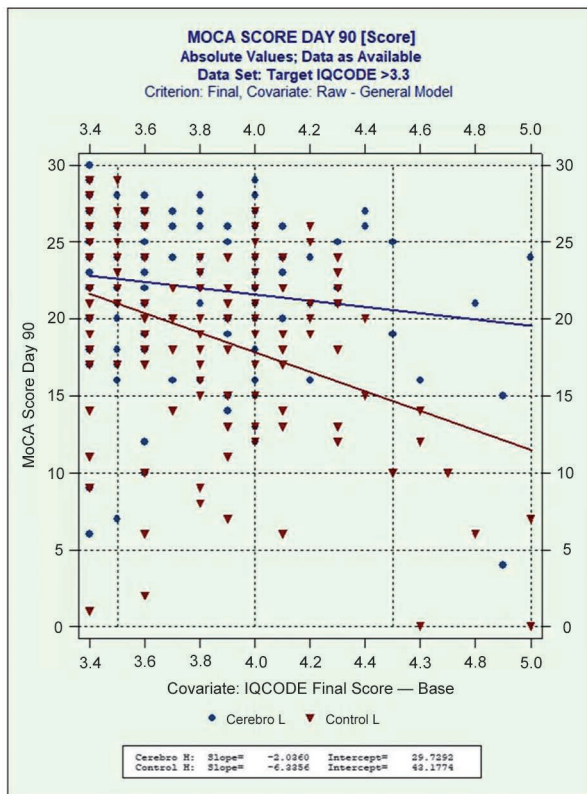
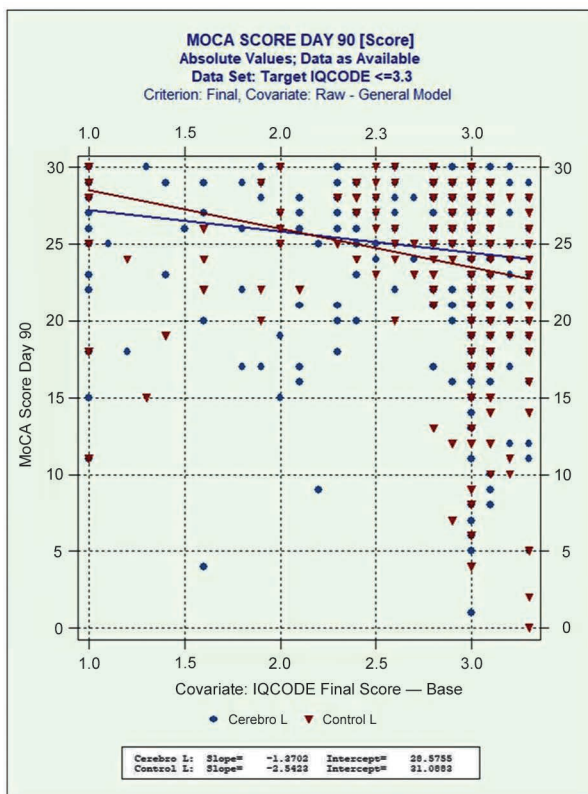
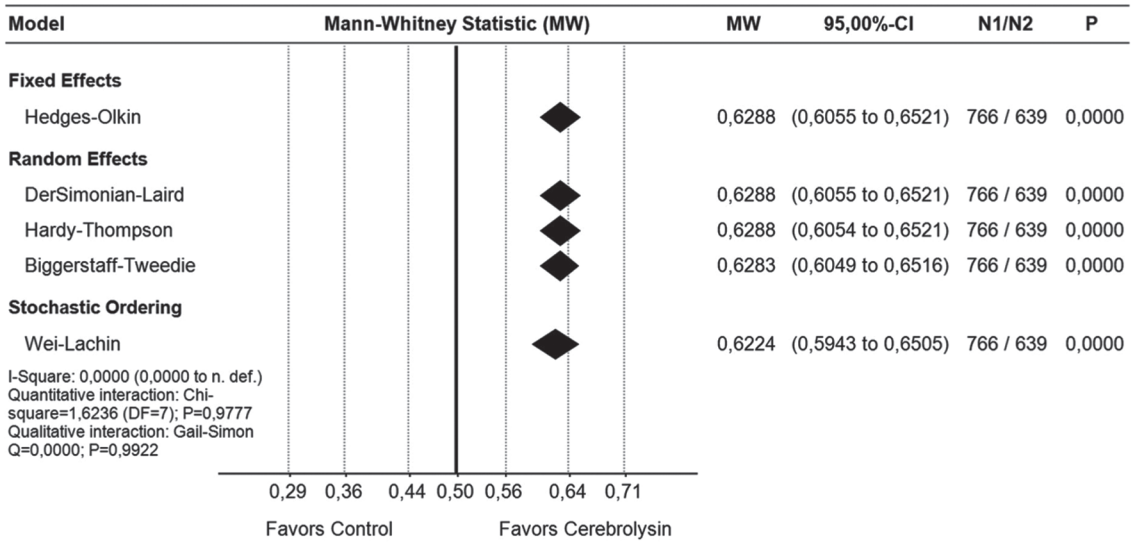


Рисунок 6. Діаграми розсіювання балів MoCA через 90 днів після інсульту, стратифіковані за вихідним IQCODE ($\leq 3,3$ проти $> 3,3$)

Panel A



Panel B

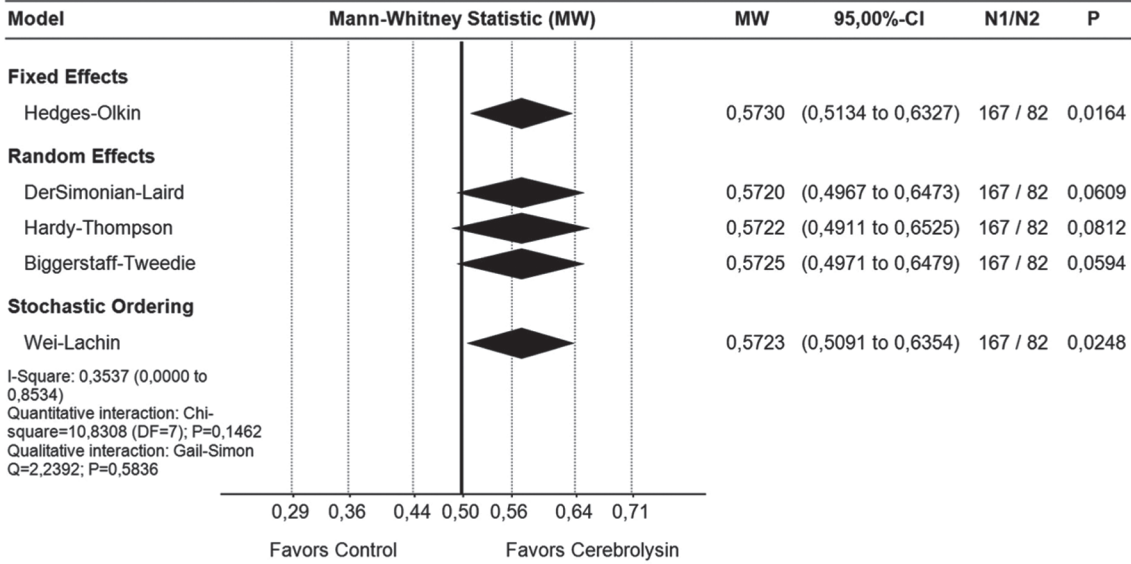


Рисунок 7. Порядковий аналіз показників за mRS через 90 днів після початку інсульту у пацієнтів, яким не проводили (панель А) та проводили (панель В) в/в тромболізис (абсолютні бали, MW, ОС, TP)

порівняно зі стандартним лікуванням, що узгоджується з результатами контрольованих клінічних досліджень [19–21]. Виходячи з величини ефектів та їх контрольних значень для вірогідності різниці [37], величина ефекту MW 0,6157 відповідає OR приблизно 2,03 та кількості пацієнтів, необхідних для лікування, 8,64, що свідчить про помірний ефект лікування [40].

Вторинні кінцеві точки, включаючи NIHSS на 21-й та 90-й дні, mRS на 21-й день та категорійні функціональні результати (наприклад, незалежність), продемонстрували результати, що узгоджуються з первинним аналізом. Примітно, що переваги раннього відновлення (21 день), які відповідали попереднім дослідженням [22, 41], вказують на те, що лікування Церебролізином дійсно може пришвидшити темпи відновлення після інсульту.

З огляду на схвалення Церебролізіну приблизно в 60 країнах, було розпочато масштабне багатонаціональне обсерваційне контрольоване дослідження ефективності, проведене в реальних умовах. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження вважаються золотим стандартом клінічних досліджень, обсерваційні дослідження демонструють значну перевагу ширшого відбору пацієнтів та підвищеної зовнішньої валідності [6]. Такі дослідження точніше відображають рутинну клінічну практику, поліпшуючи узагальнення результатів та надаючи цінний набір даних для прийняття рішень регуляторними органами та органами з оцінки медичних технологій.

Однак відсутність рандомізації, суворий відбір пацієнтів та засліплення в обсерваційних дослідженнях можуть призвести до потенційної систематичної похибки

[42]. Щоб пом'якшити ці обмеження, C-REGS2 було розроблено відповідно до рекомендацій GRACE [12, 43], забезпечуючи суворі методологічні стандарти. Ключові фактори, що впливають на результати дослідження, такі як захворювання дрібних судин, попередній інсульт, попередня інвалідність, діабет та вік [44], були враховані в попередньо визначеній стратегії стандартизації [29]. Тяжкість інсульту на початковому етапі була врахована шляхом відповідної стратифікації пацієнтів для забезпечення порівнянних когорт пацієнтів [30, 45, 46]. Щоб уникнути ефектів стелі через спонтанне одужання, були включені лише пацієнти з початковим балом за NIHSS 8 і вище.

Була впроваджена централізована система моніторингу на основі ризику, що забезпечувала стабільну якість даних та ретельне спостереження за пацієнтами. Такий підхід призвів до дуже низького рівня відсіву (5,7 %) та високої частки пацієнтів, включених до остаточного аналізу (90 %), мінімізуючи потенційну систематичну похибку відсіву.

Включення понад 1800 пацієнтів з 16 країн світу забезпечує широке представництво клінічних практик, етіології інсульту та систем охорони здоров'я.

Спочатку планувалося використовувати двохетапну адаптивну процедуру за Бауером — Кене [29], але науково-консультативна рада рекомендувала безперешкодний перехід через затримку набору учасників, спричинену пандемією COVID-19. Однак аналіз чутливості, проведений із використанням первинно зазначеної процедури Бауера — Кене, підтвердив, що контроль помилок I типу було забезпечено.

Показник використання тромболізу на рівні 17,6 % (TP) у країнах-учасницях, хоча й нижчий за оптимальні порогові значення, перевищив очікування в багатьох регіонах з низьким та середнім рівнем доходу [47]. Через спостережувану різницю в частоті проведення тромболізу між групами на початковому етапі (21,4 проти 12,4 %) було проведено аналіз чутливості, заснований на принципі порівняння подібних, в якому пацієнти, яким проводився тромболізис, та пацієнти, яким він не проводився, були оцінені як окремі групи. Було показано, що Церебралізис ефективний в обох групах пацієнтів, що свідчить про те, що він пропонує варіант лікування для пацієнтів, які не отримують тромболізу (MW 0,6224, OR 2,11, Number Needed to Treat 8,2), але також може бути корисним як додаткова терапія до тромболізу. Ці результати узгоджуються з метааналізами Борнштайна та ін. [22] та Пюхта та ін. [20], які показують комбінований Number Needed to Treat 7,7 та 7,1 відповідно для клінічно вірогідних змін на ранніх стадіях NIHSS. Для подальшого підтвердження цього спостереження необхідні додаткові рандомізовані дослідження. Подібні результати були отримані для відділень інсульту та загальних лікарень, що підтверджує його роль як життєздатного терапевтичного варіанта в різних умовах гострого інсульту. Підгруповий аналіз 90-денного бала за mRS, стратифікованого за статусом тромболізу, надає чіткі докази стабільності лікування з сильнішим ефектом лікування в групі, яка не отримувала тромболізу. Завдяки конкурентній ефективності тромболізу та Церебро-

лізину добре пояснюються менш виражені результати в групі пацієнтів з тромболізисом.

Постінсультні когнітивні порушення є поширеним наслідком інсульту та можуть суттєво вплинути на результати лікування пацієнтів з інсультом та на стан осіб, які за ними доглядають. Постінсультні когнітивні порушення найбільш поширені протягом першого року після інсульту, їх частота становить до 60 % [48]. Оцінка когнітивних функцій в постінсультному періоді за допомогою MoCA через 90 днів також показала сприятливий вплив Церебралізіну, особливо у пацієнтів з підозрою на когнітивне зниження до інсульту (IQCODE > 3,3). Цей висновок добре узгоджується з попередніми дослідженнями, що демонстрували переваги Церебралізіну щодо когнітивних функцій [49, 50] у різних групах пацієнтів. З огляду на цей факт подальші дослідження [51–53], спрямовані на вивчення довгострокового впливу Церебралізіну на когнітивні показники у пацієнтів після інсульту, тривають, а результати очікуються у 2026 році [21, 54].

Дані щодо безпеки в дослідженні C-REGS2 узгоджувалися з результатами попередніх клінічних досліджень [23] без суттєвих відмінностей у частоті випадків смерті, серйозних побічних ефектів або нефатальних серйозних побічних ефектів між групами Церебралізіну та контролю, що підкреслює сприятливий профіль переносимості препарату.

Незважаючи на свої сильні сторони, дослідження C-REGS2 має деякі обмеження, включаючи можливість залишкового поєднання факторів. Хоча в дослідженні дотримувалися принципів GRACE та застосовували передові методи стандартизації для усунення ключових негативних факторів, причинно-наслідкові висновки залишаються більш обмеженими порівняно з рандомізованими контрольованими дослідженнями. Однак основні висновки C-REGS2 відповідали попереднім рандомізованим контрольованим дослідженням, що свідчить про загальну валідність результатів. Усі аналізи чутливості узгоджувалися з первинними результатами, що підкреслює надійність набору даних. Крім того, тривалість лікування та дозування не були стандартизовані та застосовувалися відповідно до місцевих стандартів лікування, що відображає реальні умови. На завершення, ці результати позиціонують C-REGS2 як цінне доповнення до більш контрольованих рандомізованих досліджень, а також ще більше підкреслюють додаткову цінність лікування Церебралізином у разі гострого та підгострого інсульту.

Список літератури

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795–820.
2. U.S. Food & Drug Administration. Real-world evidence. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> (2024, accessed 31 March 2025).
3. (CHMP/MWP) MWP. Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes. Amsterdam: European Medicines Agency, 2025.

4. Moore CG, Carter RE, Nietert PJ, et al. Recommendations for planning pilot studies in clinical and translational research. *Clin Transl Sci*. 2011;4:332-337.
5. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. The architecture of diagnostic research: from bench to bedside — research guidelines using liver stiffness as an example. *Hepatology*. 2014;60:408-418.
6. Fernainy P, Cohen AA, Murray E, et al. Rethinking the pros and cons of randomized controlled trials and observational studies in the era of big data and advanced methods: a panel discussion. *BMC Proc*. 2024;18:16.
7. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence — what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016;375:2293-2297.
8. Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:49-55.
9. Williamson P, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18:280.
10. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care*. 2010;16:467-471.
11. Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016;183:758-764.
12. Dreyer NA, Velentgas P, Westrich K, et al. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20:301-308.
13. Acha V, Barefoot B, Juarez Garcia A, et al. Principles for good practice in the conduct of non-interventional studies: the view of industry researchers. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:1199-1208.
14. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, et al. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff*. 2010;29:1818-1825.
15. Zhang C, Chopp M, Cui Y, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88:3275-3281.
16. Chen H, Tung YC, Li B, et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1148-1162.
17. Teng H, Li C, Zhang Y, et al. Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. *Neuroreport*. 2021;32:359-366.
18. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates Cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013;44:1965-1972.
19. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47:151-159.
20. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017;38:1761-1769.
21. Homberg V, Jianu DC, Stan A, et al. Speech therapy combined with Cerebrolysin in enhancing nonfluent aphasia recovery after acute ischemic stroke: ESCAS randomized pilot study. *Stroke*. 2025;56:937-947.
22. Bornstein NM, Guekht A, Vester JC, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2017;39:629-640.
23. Strilciuc S, Vécsei L, Boering D, et al. Safety of Cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1297.
24. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:681-687.
25. Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021;28:2831-2845.
26. Neurorehabilitation DGf. S3-Leitlinie: Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. Report no. AWMF-Registernummer 080/001, 2021. Berlin: AWMF.
27. Williams CM, Skinner EH, James AM, et al. Comparative effectiveness research for the clinician researcher: a framework for making a methodological design choice. *Trials*. 2016;17:406.
28. Colditz GA, Miller JN, 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.
29. Vester J, Bornstein N, Heiss WD, et al. C-REGS 2 — design and methodology of a high-quality comparative effectiveness observational trial. *J Med Life*. 2021;14:700-709.
30. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999;30:1208-1212.
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699.
32. Quinn TJ, Fearon P, Noel-Storr AH, et al. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within community dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD010079.
33. Rahlfs VW, Zimmermann H, Lees KR. Effect size measures and their relationships in stroke studies. *Stroke*. 2014;45:627-633.
34. D'Agostino RB, Campbell M, Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery. *Stat Med*. 2006;25:541-542.
35. Kieser M, Friede T, Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Stat Med*. 2013;32:1707-1719.
36. Munzel U, Hauschke D. A nonparametric test for proving noninferiority in clinical trials with ordered categorical data. *Pharm Stat*. 2003;2:31-37.
37. Rahlfs V, Zimmermann H. Effect size measures and their benchmark values for quantifying benefit or risk of medicinal products. *Biom J*. 2019;61:973-982.
38. ICH. Statistical principles for clinical trials. ICH topic E9. Report no. CPMP/ICH/363/96, 1998. London: European Medicines Agency (EMA).
39. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 1997;28:2429-2436.
40. Davis MP, Vanenkevort E. Understanding the number needed to treat. *J Pain Symptom Manage*. 2024;68:e190-e193.
41. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, et al. 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.
42. Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:MR000034.
43. Bryant AS, Mendelsohn AB, Viswanathan S, et al. What impacts the quality of comparative-effectiveness research: a classification and regression tree analysis using the GRACE checklist. *Value Health*. 2016;19:A277.
44. Johnston KC, Connors AF, Jr, Wagner DP, et al. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:448-455.

45. Wouters A, Nysten C, Thijs V, et al. Prediction of outcome in patients with acute ischemic stroke based on initial severity and improvement in the first 24 h. *Front Neurol.* 2018;9:308.
46. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012;43:630–636.
47. Khatib R, Arevalo YA, Berendsen MA, et al. Presentation, evaluation, management, and outcomes of acute stroke in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2018;51:104–112.
48. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32:401–407.
49. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Zekry SH, et al. The possible role of cerebrolysin in the management of vascular dementia: leveraging concepts. *Neuroscience.* 2025;568:202–208.
50. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, et al. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:310–318.
51. Cramer SC, Richards LG, Bernhardt J, et al. Cognitive deficits after stroke. *Stroke.* 2023;54:5–9.
52. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia. *Circ Res.* 2022;130:1252–1271.
53. El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54:e272–e291.
54. Rosu OV. Can treatment with Cerebrolysin improve recovery after acute ischemic stroke? <https://www.isrctn.com/ISRCTN88122184>.

Оригінал статті опубліковано в
International Journal of Stroke 2025, Vol. 20(9), 1060–1070

Milan R. Vosko^{1,2}, Daniel Sanak³, Youngrok⁴, Jarungchai S. Vatanagul⁵, Tamer Roushdy⁶, Natan M. Bornstein⁷, Johannes C. Vester⁸, Michael Brainin⁹, on Behalf of the C-REGS2 Investigators

¹Department of Neurology, Kepler University Hospital, Johannes Kepler University, Linz, Austria

²Department of Neurology, Landeskrankenhaus Amstetten, Amstetten, Austria

³Department of Neurology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

⁴Department of Neurology, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, South Korea

⁵Department of Internal Medicine, Perpetual Succour Hospital, Cebu City, Philippines

⁶Department of Neurology, Ain Shams University, Cairo, Egypt

⁷Department of Neurology, Shaare Zedek Medical Center, Tel Aviv, Israel

⁸Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

⁹Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems, Krems, Austria

C-REGS2 — a multinational, high-quality comparative effectiveness study of Cerebrolysin in moderate acute ischemic stroke

Abstract. Background. The main objective of the Cerebrolysin REGistry Study in Stroke 2 (C-REGS2) was to systematically record the routine clinical use of Cerebrolysin in patients with moderate ischemic stroke (IS) following the principles of a prospective controlled effectiveness study to compare its effectiveness in terms of functional recovery to that of patients treated with standard therapy alone. **Materials and methods.** C-REGS2 used an open-label, prospective controlled comparative effectiveness design aligning with the Target Trial Emulation Framework and the Good Research for Comparative Effectiveness (GRACE) principles for high-quality observational studies based on the high-quality comparative effectiveness research (HQCER) to capture treatment effects in clinical practice. The study was conducted in 16 countries worldwide between April 2018 and April 2024. Moderate IS was defined as baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score 8–15. Treatment modalities and concomitant medications were according to local standards. The methodology included rigorous pre-specified analysis and tight risk-based centralized monitoring to ensure minimal enrollment bias, maximize data quality and overall reliability of trial results. The compared patient groups were standardized using a restricted cohort design and non-parametric multilevel stratification following the GRACE principles. The primary endpoint was ordinal analysis of the modified Rankin Scale (mRS) at 90 days after stroke onset. Secondary endpoints were the ordinal NIHSS at day 21 and 90 after stroke onset, the ordinal mRS at 21 days after IS, the proportion of patients with excellent recovery (mRS 0–1) as well as the proportion of patients with functional independence (mRS 0–2) at 90 days after stroke onset and the ordinal analysis

of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) at 90 days after IS. **Results.** Out of 1865 enrolled patients, the target population comprised 1769 individuals (1021 Cerebrolysin-treated and 748 controls). The median NIHSS at baseline was 10.0. Median Cerebrolysin dose was 30 ml, median treatment duration was 10 days. Cerebrolysin was superior to standard therapy in the primary endpoint independently to prior thrombolysis (Mann-Whitney (MW) 0.6157; 95% confidence interval (CI) 0.5910–0.6404; $P < 0.0001$) as well as in all secondary endpoints: mRS at day 21 (MW 0.6065, 95% CI 0.5811–0.6319, $P < 0.0001$), NIHSS at day 21 (MW 0.5792; 95% CI 0.5576–0.6008; $P < 0.0001$) and NIHSS at day 90 (MW 0.5781; 95% CI 0.5561–0.6002; $P < 0.0001$). Additional pre-specified secondary endpoints (proportion of patients with excellent recovery and functional independence) showed moderate superiority for Cerebrolysin. The ordinal MoCA showed superiority for Cerebrolysin in the target population (MW 0.5530; 95% CI 0.5282–0.5778; $P < 0.0001$) with more pronounced effects in the subgroup with cognitive impairments at baseline (the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly ≥ 3.3). No differences in safety measures were recorded. The study is notable for its robust data integrity, with valid entries of 90.9 % for the primary 90-day mRS assessment with multilevel case mix standardization and an overall dropout rate to the final visit of only 5.7 %. **Conclusions.** The results of the C-REGS2 study showed the effectiveness and safety of Cerebrolysin treatment for moderate acute IS in real-world clinical practice.

Keywords: Cerebrolysin; GRACE; HQCER; acute ischemic stroke; functional outcome; high quality comparative effectiveness research