



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com



**Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S.,
Byblow W.D.**

**Досягнення
і проблеми реабілітації
після інсульту**

Том 16, № 8, 2020

Stinear C.M.¹, Lang C.E.³, Zeiler S.⁴, Byblow W.D.²

¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Exercise Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Physical Therapy, Occupational Therapy and Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Досягнення і проблеми реабілітації після інсульту

Резюме. Інсульт залишається основною причиною інвалідності в дорослих, і неухильно зростає попит на проведення реабілітаційних заходів після інсульту. Щоб задовольнити цей попит і покращити результати лікування пацієнтів, необхідно покращити підходи до постінсультної реабілітації. У кількох великих дослідженнях, які були сфокусовані на відновленні рухових функцій, повідомляється про покращання цих функцій, але в більшості досліджень ступінь покращання в основній і контрольній групах був однаковим. Ці результати можуть свідчити як про відсутність додаткових переваг від застосування досліджуваних втручань, так і про численні проблеми, пов'язані з дизайном і проведенням великих досліджень реабілітації після інсульту. Стратегії покращання якості цих досліджень включають нові підходи до відбору пацієнтів, контрольних втручань і кінцевих точок. Хоча дослідження, присвячені реабілітації, свідчать про необхідність покращання цих заходів, застосування реабілітаційних заходів у клінічній практиці продовжує сприятливо впливати на відновлення функціональної незалежності пацієнта після інсульту.

Вступ

Інсульт є однією з основних причин смерті й інвалідності [1]. Хоча рівень смертності від інсульту знижується, число людей, які живуть з наслідками інсульту, збільшується через приріст і старіння населення [1]. Збільшення числа тих, хто вижив після інсульту, приводить до зростання потреби в проведенні реабілітаційних заходів. Для того щоб фахівці-реабілітологи могли ефективно задовольнити цей попит, необхідне проведення рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо покращання реабілітаційних заходів у клінічній практиці. З РКД, проведених за останні 5 років, можна отримати багато корисної інформації.

Метою даного огляду є критична оцінка досліджень з реабілітації після інсульту й визначення шляхів подальшого підвищення якості таких досліджень. Даний огляд присвячений дослідженням постінсультної реабілітації рухових функцій, оскільки рухові розлади в пацієнтів з інсультом найбільш поширені [2, 3] і є предметом більшості досліджень з реабілітації після інсульту. У дослідженнях, включених у даний огляд, для покращання ефективності традиційних методів лікування були використані тренування, нові технології, фармакологічні методи й нейромодуляція.

Реабілітація рухових функцій після інсульту

У табл. 1 подані основні характеристики й результати 15 досліджень, обговорюваних у даному огляді, що згруповані за типом втручання (панель 1). У більшості досліджень брали участь пацієнти в гострій і підгострій стадіях інсульту (панель 1, табл. 2), і у всіх дослідженнях повідомлялося про покращання як в основній, так і в контрольній групі. Однак результати 14 з 15 досліджень були нейтральними, оскільки між групами не було статистично вірогідних відмінностей щодо первинної кінцевої точки (панель 1). У єдиному дослідженні, у якому були отримані позитивні результати (CARS), застосовувалося внутрішньовенне введення Церебралізіну протягом 72 годин після інсульту [13]. Церебралізін — це нейропептидний препарат, що справляє позитивний вплив на моторну функцію верхніх кінцівок (панель 2). Середній бал за результатами тесту рухової активності руки (Action Research Arm Test) через 90 днів після інсульту в основній групі був вище, ніж у контрольній. І хоча в подальшому аналогічному дослідженні [28] не вдалося відтворити вищевказаний результат, метааналіз продемонстрував позитивні ефекти Церебралізіну на показники за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів після інсульту [29]. Цей результат вказує на те,

що застосування Церебролізину сприяє покращанню результату ішемічного інсульту.

У чотирьох РКД оцінювалися ефекти застосування комплексу тренувань у гострій і ранній підгострій стадіях інсульту (табл. 1).

У дослідженні AMOBES брали участь пацієнти в гострій стадії інсульту, і було продемонстровано, що додаткова фізіотерапія, спрямована на зменшення ускладнень, пов'язаних з іммобілізацією пацієнта, мала такі ж переваги при ураженні верхніх і нижніх кінцівок, як і фізіотерапевтичні процедури в більш низьких дозах [6]. В інших трьох РКД брали участь пацієнти в ранній підгострій стадії інсульту. Було встановлено, що нервово-м'язова електростимуляція [5], функціональні силові тренування [7] і цільові тренування [4] мали такі ж переваги щодо функціональної активності верхніх кінцівок, як і стандартні методи ведення пацієнтів з інсультом. У дослідженні EXPLICIT було продемонстровано, що модифікована рухова терапія, індукована обмеженнями, привела до наростання обсягу рухів у верхніх кінцівках у перші 12 тижнів після інсульту, але ця перевага не зберігалася до 26-го тижня [5]. Оскільки первинна кінцева точка не визначалась і до кінця дослідження спостерігалось покращання однаковою мірою як в основній, так і в контрольній групі, результати цього дослідження були розцінені як нейтральні.

У п'яти дослідженнях вивчалися ефекти застосування різних сучасних технологій у пацієнтів у підгострій і хронічній стадіях інсульту. У дослідженнях EVEREST [8], VIRTUES [9] і в роботі Adie і співавт. [10] вивчали вплив віртуальної реальності й відеоігор на рухову здатність верхніх кінцівок під час підгострої стадії інсульту, а Cramer і співавт. [12] досліджували ефекти телереабілітації порівняно з клінічної терапією порушень функцій верхніх кінцівок у підгострій і хронічній стадіях інсульту. У дослідженні RATULS вивчали вплив роботизованої терапії на рухову функцію верхніх кінцівок у пацієнтів з інсультом у хронічній стадії [11]. Усі ці дослідження демонструють можливість широкого застосування вищевказаних технологій і повідомляють про переваги, аналогічні перевагам комплексів відновлювальних заходів [8] або традиційної терапії (табл. 1) [9–12].

У трьох дослідженнях, включно з раніше згаданим дослідженням CARS, вивчалися ефекти фармакологічної терапії в гострій і ранній підгострій стадіях (табл. 1) [13]. Лікування моноклональними антитілами не дало подальшого збільшення швидкості ходьби через 90 днів, яке відрізнялося б від результатів, що спостерігалися в пацієнтів у групі плацебо [14]. Аналогічно в дослідженні DARS вивчалися ефекти застосування карбідопи/леводопи перед сеансами рухової терапії, і було встановлено, що відсоток учасників, які повідомляли про відновлення здатності пересуватися самостійно, був однаковим у групах лікування й плацебо [15].

У трьох дослідженнях вивчалися ефекти нейромодуляції у вигляді електричної стимуляції глотки (STEPS)

[17], електричної епідуральної стимуляції (EVEREST) [16] і повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції (NICHE) на ранній підгострій і хронічній стадії інсульту (табл. 1) [18]. У дослідженнях EVEREST і NICHE стимуляція поєднувалася з фізіотерапією [16, 18]. Хоча результати цих досліджень були нейтральними, вони ілюструють можливість використання нейромодуляції в багатоцентрових дослідженнях. У дослідженнях EVEREST і NICHE провели втручання протягом 6 тижнів у хронічній стадії [16, 18], і в дослідженні STEPS провели три сеанси стимуляції в ранній підгострій стадії [17]. Можливість збільшення тривалості втручання в ранній підгострій стадії слід вивчити в майбутніх дослідженнях.

Нейтральні результати всіх досліджень, крім одного, можуть вказувати на те, що досліджувані втручання мали ті ж переваги, як і стандартна допомога при інсульті (у разі тренувань або застосування нових технологій), або не давали додаткової користі при їх застосуванні на додаток до стандартних втручань (у разі нейромодуляції або лікарської терапії). Нейтральні результати РКД реабілітації після інсульту можуть також бути наслідком особливостей дизайну й перебігу цього дослідження.

Покращання досліджень реабілітації після інсульту

Дизайн, хід РКД реабілітації після інсульту і їх звітна частина є важливими компонентами, і в даний час формується консенсус щодо найбільш оптимальних способів вирішення будь-яких проблем, пов'язаних з ними [30]. Залучення пацієнтів у роботу над дизайном дослідження може підвищити релевантність дослідження і його результатів [31, 32]. Подальші пропозиції щодо покращання РКД реабілітації після інсульту описані нижче й узагальнені в панелі 3.

Точність і приховування розподілу учасників

Проведення реабілітаційних заходів стандартним і сліпим методом — складний і трудомісткий процес [33]. Тренування й застосування нових технологій вимагають індивідуального підходу до кожного пацієнта, і їх складно стандартизувати. У деяких дослідженнях дана проблема була усунута шляхом складання докладних протоколів лікувальних і контрольних втручань, а також програм навчання терапевтів [4, 5, 7, 11, 12], але ці протоколи не застосовуються для інших аналогічних досліджень [6, 8, 10]. При проведенні реабілітаційних заходів, ефективність яких вивчається в дослідженні, виникає проблема вибору часу їх здійснення з урахуванням занять у рамках стандартної програми реабілітації. Хоча цей аспект може не мати значення в плані застосування деяких лікарських засобів, він може мати значення при проведенні інших реабілітаційних заходів. Наприклад, аналіз за протоколом був проведений у менше ніж 10 % учасників дослідження DARS через

низьку точність часу лікування й терапевтичної дози [34], що могло сприяти нейтральному результату цього дослідження. Використання контрольного списку TIDieR [35] або системи специфікації реабілітаційних заходів [36] покращить звітність щодо експериментальних і контрольних втручань, а також підвищить відтворюваність досліджень.

Приховування групового розподілу також може бути ускладнене. Для збереження сліпого методу проведення дослідження можна зробити так, щоб плацебо лікарських засобів виглядали так само, як і активна речовина, і в дослідженнях, у яких застосовується нейромодуляція, для контрольної групи можна розробити уявні втручання, що симулюють нейромодуляцію. Але використовувати сліпий метод дослідження при застосуванні тренувань і нових технологій можливо рідко через фізичну природу цих втручань. Тільки в дослідженнях, у яких вивчалися лікарські препарати [13, 15] і неінвазивна нейромодуляція [17, 18], вдалося провести сліпий розподіл груп. У всіх 15 розглянутих дослідженнях намагалися приховати розподіл груп від експертів, відповідальних за збір даних результатів дослідження. У семи дослідженнях повідомляється про успішність такого приховування [4, 5, 7, 8, 10, 11, 18] і в чотирьох — про його неможливість [4, 7, 10, 11]. Покращання й оцінка точності втручань і приховування розподілу груп здатні покращити якість досліджень, хоча ці дії можуть вимагати додаткових людських ресурсів.

Контрольні втручання й доза

Експериментальні дослідження часто оцінюють порівняно з так званими традиційними, стандартними або звичайними методами надання допомоги пацієнту. Ці дескриптори являють собою різномірну групу методів лікування, які розрізняються в різних країнах, погано описані в літературі [37], і їх складно порівнювати в РКД. Вибір відповідних контрольних втручань утруднений через нестачу знань про їх активні складові [37–39]. Дози експериментальних і контрольних втручань також можуть бути обмежені часом і ресурсами. Доза й інтенсивність фізіотерапії можуть відрізнятись в групах лікування і контрольній групі і можуть застосовуватися разом з так званою звичайною реабілітаційною терапією, що ще більше ускладнює інтерпретацію результатів.

У всіх 15 розглянутих дослідженнях повідомлялися плановані дози експериментальних і контрольних втручань, і їх застосовували в усіх випробуваннях, за винятком AMOBES [6], EXPLICIT [5] і дослідження Romero і співавт. [7]. Обнадіює, що запланована інтенсивність втручань була узгоджена між експериментальною і контрольною групами в семи дослідженнях із застосуванням нових технологій [8–12] і тренувань [4, 7]. У трьох дослідженнях із застосуванням тренувань в основній групі планувалася їх більш висока інтенсивність, ніж у контрольній [4–6]. У більшості

з чотирьох досліджень із застосуванням тренувань в основній і контрольній групах тренування проводилися з більш низькою інтенсивністю, ніж рекомендовано в клінічних посібниках (3,75–10,00 год на тиждень) [40, 41]. Усі проведені експериментальні й контрольні втручання продемонстрували однакові результати, навіть якщо в якихось випадках інтенсивність втручань була вищою.

У більшості досліджень на додаток до експериментального або контрольного втручання застосовували традиційні методи лікування. Стандартні методи лікування, що застосовуються учасниками під час дослідження, не описувались і не оцінювались в трьох дослідженнях із застосуванням тренувань [6, 7, 39], у двох дослідженнях із застосуванням нових технологій [10, 11], в одному дослідженні застосування лікарських препаратів [13] і в двох дослідженнях із застосуванням нейромодуляції [17, 18]. Отже, у цих дослідженнях можуть бути важливі невраховані міжгрупові відмінності. Що стосується інших семи досліджень, то в чотирьох з них у контрольній групі обсяг лікування навмисно був таким же, як і в основній [8, 9, 12, 16], в одному дослідженні в контрольній групі обсяг лікування навмисно був меншим, ніж в основній [4], в одному — ненавмисно більшим [15] або меншим [14], ніж в основній групі. Слід уникати виникнення невідомих і ненавмисних відмінностей, що можуть ускладнити інтерпретацію результатів і обмежити можливості порівняння досліджень.

Звітність про обсяг проведених втручань і звичайних лікувальних заходів, виконаних учасникам під час РКД, може покращити прозорість майбутніх випробувань. Рішення про те, як найкраще повідомляти про обсяг фізіотерапії, є складним завданням, враховуючи, що доза має кілька змінних (наприклад, повторення, інтенсивність терапії і її повторення на одиницю часу, загальний час активної терапії і частота сеансів терапії). Змінні дози, які необхідно контролювати й повідомляти, будуть варіювати залежно від активних компонентів втручання (наприклад, обсяг вправ під час тренувань, спрямованих на вирішення конкретних завдань, порівняно з кардіореспіраторними вправами вимагає інших змінних) і повинні бути визначені заздалегідь.

Стадія відновлення

В основному відновлення рухових функцій відбувається в перші 3 місяці після інсульту [21, 42, 43]. Тобто цей період є критичним вікном можливостей для експериментальних втручань, спрямованих на відновлення й забезпечення сприятливих результатів [44, 45]. Нейробіологічні механізми відновлення під час підгострої стадії складні і все ще вивчаються. Зазвичай ішемічний інсульт викликає каскад ефектів щодо експресії генів, функції клітин і структури тканин, що вижили, більшість з яких сприяє відновленню. Ці ендогенні механізми значно поширені, їх активність найбільше виражена в ранньому періоді інсульту [43, 46, 47], і значною мірою вони відповідальні за відновлення рухових функцій [20, 21].

Таблиця 1. Резюме мультицентрових рандомізованих контрольованих досліджень з оцінки реабілітаційних заходів, направлених на відновлення рухових функцій

Дослідження	2	3	4	5	6	7	8	9
	Кількість центрів, де проводилось дослідження, їх локалізація	Набір пацієнтів після інсульту	N; вік у роках; кількість учасників серед дослідження	Оцінка вихідного ступеня тяжкості	Втручання	Контроль	Первинна кінцева точка	Основний результат
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Тренування								
ICARE; Winstein et al. (2016) [4]	7; США	Рання підгостра стадія, у межах 106 днів	Усього N = 361; основна група — N = 119, 60,9 (13,7)*, 55 (46%); контрольна група — N = 122, 61,1 (13,1)*, 50 (41%); контрольна група, узгоджена за дозою, — 41,5 (9,2) N = 120, 59,9 (10,5)*, 53 (44%)	Верхня кінцівка Шкала Фугля-Меєра*: основна група — 41,7 (9,5); контрольна група — 41,6 (9,5); контрольна група, узгоджена за дозою, — 41,5 (9,2)	Структурована програма тренування верхньої кінцівки, орієнтована на конкретні завдання, що складається з трьох занять по 60 хвилин на тиждень протягом 10 тижнів	Звичайне лікування протягом 10 тижнів або звичайна терапія за три 60-хвилинних сеанси на тиждень протягом 10 тижнів	Зміна логарифмічно перетворених тимчасових показників тесту моторної функції Вольфа через 12 місяців після інсульту порівняно з вихідним рівнем	Нейтральний; середній (95% ДІ) логарифмічно перетворений тимчасовий показник** тесту моторної функції Вольфа знизився в обох групах без будь-яких відмінностей між групами: основна група — -0,8 (від -1,0 до -0,6); контрольна група — -0,8 (від -1,0 до -0,6); контрольна група, узгоджена за дозою, — -0,9 (від -1,0 до -0,7)
EXPLICIT; Kwakkel et al. (2016) [5]	11; Нідерланди	Рання підгостра стадія, у межах 2 тижнів	Усього N = 159; СІМТ, основна група, — N = 29, 59,0 (14,1)*, 15 (52%); СІМТ, контрольна група, — N = 29, 65,3 (11,4)*, 12 (41%); NMS, основна група, —	Верхня кінцівка Шкала Фугля-Меєра*: СІМТ, основна група, — 42,9 (14,6); СІМТ, контрольна група, — 35,6 (15,0); NMS, основна група, — 6,6 (6,9);	Підгрупа зі сприятливим прогнозом — 60 хвилин на день модифікованої СІМТ 5 днів на тиждень протягом 3 тижнів; підгрупа з несприятливим прогнозом —	Звичайне лікування 30 хвилин на день 5 днів на тиждень протягом 3 тижнів	Динаміка результатів тесту рухової активності руки через 5, 8, 12 і 26 тижнів після інсульту	Нейтральний; середній показник тесту рухової активності руки збільшився в усіх групах, і більшою мірою в пацієнтів зі сприятливим прогнозом у групі проведення втру-

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
AMOBES; Yelnik et al. (2017) [6]	9; Франція	Гостра стадія, у межах 72 годин	Усього N = 104; основна група — N = 52, 67 (61,0–75,5)*, 17 (33 %); контрольна група — N = 51, 65 (58–78)*, 22 (43 %)	Рухові функції Шкала Фулгля-Меєра*: основна група — 95 (2,0–28,5); контрольна група, узгоджена за дозою, — 7 (1–18)	Фізіотерапія для запобігання ускладненням, пов'язаним з нерухомістю, протягом 45 хвилин на день, не менше від 5 днів на тиждень, до завершення 10 сеансів протягом 14 днів або до виписки з інсультного відділення	Фізіотерапія для запобігання ускладненням, пов'язаним з нерухомістю, протягом 15–20 хвилин на день, не менше від 5 днів на тиждень, до завершення 10 сеансів протягом 14 днів або до виписки з інсультного відділення	Зміни рухових функцій за шкалою Фулгля-Меєра* збільшився в обох групах, не було розбіжностей між групами: основна група — 22,0 (12–56); контрольна група — 27,5 (12–40)	чання до 8 тижнів після інсульту. Однак цей результат не був стійким і не було розбіжностей між основною і контрольною групами* на 12-му і 26-му тижнях після інсульту: СІМТ, основна група, 50,8 (7,4); СІМТ, контрольна група, 45,6 (15,0); NMS, основна група, 15,9 (19,6); NMS, контрольна група, 15,8 (19,1)
Ромеґоу et al. (2018) [7]	3; Англія	Рання підгостра стадія, у межах 60 днів	Усього N = 288; основна група — N = 145, 71,9 (12,7)*, 49 (34 %); контрольна група, узгодже-	Тест рухової активності руки*: основна група — 24,7 (18,9); контрольна група,	Функціональне силове тренування до 1–5 годин на день, до 5 днів на тиждень, протягом	Терапія з фізичним навантаженням до 1–5 годин в день, до 5 днів на тиждень,	Зміни результатів тесту рухової активності руки в кінці 6-тижневого періоду втручання порів-	Нейтральний; середній показник тесту рухової активності руки* збільшився в обох групах, не було

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нові технології								
EVREST; Sarosnik et al. (2016) [8]	14; Канада, Аргентина, Перу, Таїланд	Рання підгостра стадія, у межах 3 місяців	Усього N = 141; основна група — N = 71, 62 (13)*, 25 (35 %); контрольна група, узгоджена за дозою, — N = 70, 62 (12)*, 22 (31 %)	Shedoke-McMaster*: основна група — 4 (3–5); контрольна група, узгоджена за дозою, — 5 (4–5)	Десять 60-хвилинних занять за 2 тижні за допомогою відеоігор, таких як теніс, дартс, бейсбол	Десять 60-хвилинних занять протягом 2 тижнів, таких як гра в карти, біngo та ігри з м'ячем	Час до завершення виконання всіх пунктів за руховою шкалою Вульфа, завдання для визначення сили захвату й завдання з повертання карток у кінці 2 тижнів втручання	Нейтральний; середній час* до завершення виконання всіх пунктів за руховою шкалою Вульфа зменшився в обох групах, не було відмінностей між групами: основна група — 64,1 с (104,0); контрольна група — 39,8 с (35,5)
VIRTUES; Brunner et al. (2017) [9]	5; Норвегія, Данія, Бельгія	Рання підгостра стадія, у межах 3 місяців	Усього N = 120; основна група — N = 62, 62 (23–89) [§] , 20 (32 %); контрольна група, узгоджена за дозою, — N = 58, 62 (41–87) [§] , 23 (40 %)	Тренування верхньої кінцівки у віртуальній реальності до 60 хвилин на день, до 5 днів на тиждень, протягом 30 днів, на додаток до стандартної терапії	Тренування верхньої кінцівки у віртуальній реальності до 60 хвилин на день, до 5 днів на тиждень, протягом 30 днів, на додаток до стандартної терапії	Традиційне тренування верхніх кінцівок до 60 хвилин на день, до 5 днів на тиждень, протягом 30 днів, на додаток до звичайного лікування	Тест рухової активності в кінці 30-денного періоду втручання	Нейтральний; середній показник тесту рухової активності руки* збільшився в обох групах, не було відмінностей між групами: основна група — 37,7 (19,5); контрольна група — 36,8 (18,8)
Adie et al. (2017) [10]	10; Велика Британія	Рання й пізня підгостра стадія, у межах 6 місяців	Усього N = 235; основна група — N = 117, 66,8 (14,6)*, 51 (44 %); контрольна група, узгоджена за дозою, — N = 118, 68,0 (11,9)*, 53 (45 %)	Тест рухової активності руки*: основна група — 41,2 (15,9); контрольна група, узгоджена за дозою, — 41,0 (16,6)	Тренування за допомогою відеоігор для верхньої кінцівки до 45 хвилин на день протягом 6 тижнів на додаток до стандартної терапії	Вправи для верхніх кінцівок до 45 хвилин на день протягом 6 тижнів на додаток до звичайного лікування	Тест рухової активності руки в кінці 6-тижневого періоду втручання	Нейтральний; середній показник тесту рухової активності руки* збільшився в обох групах, не було відмінностей між групами: основна група — 47,6 (14,2); контрольна група — 49,0 (13,6)

Продовження табл. 1

1	RATULS; Rodgers et al. (2019) [11]	4; Велика Британія	Рання й пізня підгостра, хронічна стадія, у межах 5 років	Усього N = 70; основна група — N = 257, 59,9 (13,5)*, 101 (39 %); контрольна група — N = 254, 62,5 (12,5)*, 101 (40 %); контрольна група, узгоджена за дозою, — N = 259, 59,4 (14,3)*, 100 (39 %)	Тест рухової активності руки*: основна група — 8,5 (11,9); контрольна група — 8,1 (11,5); контрольна група, узгоджена за дозою, — 8,7 (11,9)	Тренування верхніх кінцівок за допомогою робототехніки до 45 хвилин на день, 3 дні на протязом 12 тижнів, на додаток до стандартної терапії	Звичайне лікування протягом 12 тижнів і тренування верхніх кінцівок до 45 хвилин на день, 3 дні на тиждень, протязом 12 тижнів на додаток до звичайного лікування	Відсоток пацієнтів у кожній групі, у яких підвищився показник результату тесту рухової активності руки на задалегідь задану кількість балів, залежно від вихідної оцінки між вихідним рівнем і кінцем періоду втручання	Нейтральний; 103 (44 %) пацієнти в основній групі, 85 (42 %) пацієнтів у контрольній групі і 118 (50 %) пацієнтів у контрольній групі, узгодженій за дозою, досягли первинної кінцевої точки за відсутності відмінностей між групами	
2	11; США	Срамер et al. (2019) [12]	Рання й пізня підгостра, хронічна стадія, у межах 9 місяців	Усього N = 124; основна група — N = 64, 62 (14)*, 14 (23 %); контрольна група — N = 62, 60 (13)*, 20 (32 %)	Верхня кінцівка Шкала Фулгя-Меєра*: основна група — 42,8 (7,8); контрольна група — 42,7 (8,7)	18 контрольованих і 18 контрольованих 70-хвилинних терапевтичних сеансів, розподілених на 6–8 тижнів, під наглядом у режимі відеоконференції	118 контрольованих і 18 контрольованих 70-хвилинних терапевтичних сеансів, розподілених на 6–8 тижнів, під наглядом персоналу	Зміни результату оцінки за шкалою Фулгя-Меєра через 30 днів після періоду втручання порівняно з вихідним рівнем	Нейтральний; середній результат оцінки за шкалою Фулгя-Меєра для верхньої кінцівки збільшився в обох групах, не було відмінностей між групами; основна група — 7,9 (6,7); контрольна група — 8,4 (7,0)	
Фармакологічне лікування										
3	13; Польща, Румунія, Україна	CARS; Muresanu et al. (2016) [13]	Гостра стадія, у межах 72 годин	Усього N = 208; основна група — N = 104, 64,9 (9,8)*, 34 (33 %); контрольна група — N = 104, 63,0 (10,6)*, 41 (39 %)	Тест рухової активності руки*: основна група — 0,0 (21,5); контрольна група — 2,0 (18,0)	30 мл Церебролізину і 70 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно один раз на день протязом 21 дня і стандартна терапія	100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно один раз на день протязом 21 дня і стандартизована терапія	Зміни результату тесту рухової активності руки через 90 днів після інсульту порівняно з вихідним рівнем	Позитивний; середній результат тесту рухової активності руки збільшився в обох групах, більшою мірою він збільшився в основній групі; основна група — 30,7 (19,9); контрольна група — 15,9 (16,8)	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cramer et al. (2017) [14]	30; США, Канада, Німеччина, Велика Британія	Гостра стадія, у межах 72 годин	Усього N = 134; основна група — N = 65, 68,2 (11,9)*, 31 (48 %); контрольна група — N = 68, 67,1 (11,2)*, 29 (43 %)	Оцінка за шкалою NIHSS: основна група — 10 (3, 19); контрольна група — 9,5 (3,20)	Дві внутрішньовенні інфузії моноклонального антитіла до мієлін-асоційованого глікопротеїну (GSK249320)	Дві внутрішньовенні інфузії плацебо	Зміни швидкості ходьби через 90 днів після інсульту порівняно з вихідним рівнем	Нейтральний; середня швидкість ходьби* збільшилася в обох групах, не було відмінностей між групами: основна група — 0,55 м/с (0,46); контрольна група — 0,56 м/с (0,50)
DARS; Ford et al. (2019) [15]	51; Велика Британія	Рання підгостра стадія, у межах 42 днів	Усього N = 593; основна група — N = 308, 67,5 (13,6)*, 121 (39 %); контрольна група — N = 285, 69,6 (12,7), 108 (38 %)*	Індекс мобільності Рівермід*: основна група — 2,4 (2,2); контрольна група — 2,5 (2,2)	125 мг кокарелдопи (леводопа 100 мг; карбідopa 25 мг) вводять перорально за 60 хвилин до звичайних сеансів рухової реабілітаційної терапії протягом періоду до 6 тижнів	Плацебо перорально за 60 хвилин до звичайних сеансів рухової реабілітаційної терапії протягом періоду до 6 тижнів	Відсоток пацієнтів в кожній групі, які повідомили про здатність самостійно ходити на відстань не менше ніж 10 м через 8 тижнів після рандомізації	Нейтральний; 125 пацієнтів (41 %) в основній групі і 127 пацієнтів (45 %) в контрольній групі досягли первинної кінцевої точки за відсутності відмінностей між групами
Нейромодуляційні втручання								
EVEREST; Levy et al. (2016) [16]	21; США	Хронічна стадія, після 4 місяців	Усього N = 164; основна група — N = 94, 56,4 (11,3)*, 42 (45 %); контрольна група — N = 58, 57,4 (10,7)*, 20 (35 %)	Верхня кінцівка Шкала Фугля-Меєра*: основна група — 37,6 (6, 1); контрольна група — 37,6 (5,9)	Електроєгидуральна стимуляція інсультеральної первинної моторної кори протягом 65 годин реабілітації верхніх кінцівок, розподілена на 6 тижнів	65 годин реабілітації верхніх кінцівок протягом 6 тижнів	Відсоток пацієнтів у кожній групі, у яких оцінка функції верхньої кінцівки за шкалою Фугля-Меєра покращилася не менше ніж на 4–5 балів, а результат тесту рухової здатності рук — не менше ніж на 0,21 бала через 4 тижні після реабілітації порівняно з вихідним рівнем	Нейтральний; 32 % (95% ДІ 22–41) пацієнтів в основній групі і 29 % (17–41) пацієнтів у контрольній групі досягли первинної кінцевої точки за відсутності відмінностей між групами (точна кількість пацієнтів не повідомлялася)

Закінчення табл. 1

1	STEPS; Bath et al. (2016) [17]	20; Данія, Франція, Німеччина, Іспанія, Велика Британія	Рання підгостра стадія, у межах 42 днів	Усього N = 162; основна група — N = 87, 74,0 (9,9)*, 39 (45 %); контрольна група — N = 75, 74,9 (12,6)*, 29 (39 %)	Шкала пенетрації-аспірації*: основна група — 4,7 (2,1); контрольна група — 4,7 (1,9)	Електростимуляція глотки з частотою 5 Гц протягом 10 хвилин 3 дні поспіль і стандартна терапія	Імітація електростимуляція глотки протягом 10 хвилин 3 дні поспіль і стандартна терапія	Оцінка за шкалою пенетрації-аспірації проведена з відеофлюороскопії через 2 тижні після третього сеансу стимуляції	Нейтральний; середній показник за шкалою пенетрації-аспірації* покращився (знизився) в обох групах за відсутності відмінностей між групами: основна група — 3,7 (2,0); контрольна група — 3,6 (1,9)
2	NICHE; Harvey et al. (2018) [18]	12; США	Хронічна стадія, після 3 місяців	Усього N = 199; основна група — N = 132, 59,2 (13,3)*, 44 (33 %); контрольна група — N = 67, 57,6 (12,7)*, 25 (37 %)	Верхня кінцівка Шкала Фугля-Меєра*: основна група — 34,0 (12,2); контрольна група — 35,0 (12,5)	Повторна транскраніальна магнітна стимуляція з частотою 1 Гц, що передається через пошкоджену первинну моторну кору, перед фізіотерапією верхніх кінцівок за 18 сеансів, розподілених по 6 тижнів	Імітація повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції з частотою 1 Гц, що спрямовується на контралатеральну щодо ураження первинну моторну кору перед фізіотерапією верхніх кінцівок, за 18 сеансів, розподілених протягом 6 тижнів	Відсоток пацієнтів у кожній групі, у яких показник функції верхньої кінцівки за шкалою Фугля-Меєра збільшився як мінімум на 5 балів через 6 місяців після закінчення періоду втручання порівняно з вихідним рівнем	Нейтральний; 76 пацієнтів (67 %) основної групи і 39 пацієнтів (65 %) контрольної групи досягли первинної кінцевої точки за відсутності відмінностей між групами

Примітки: розмір вибірки становить число рандомізованих учасників дослідження. Максимальні показники: оцінка рухової функції за шкалою Фугля-Меєра — 98 (показники верхньої і нижньої кінцівок, без рефлексів) [8]; оцінка рухової функції верхньої кінцівки за шкалою Фугля-Меєра — 66; результат тесту рухової активності руки — 57; оцінка за шкалою Chedoke-McMaster — 7; оцінка за шкалою NIHSS — 42; індекс мобільності Рівермід — 14; оцінка за шкалою пенетрації-аспірації — 8; СИМТ — терапія рухом, викликана обмеженнями; НМС — нейром'язова стимуляція; ЕМГ — електроміографія; * — середнє значення і SD; ** — середнє значення і 95% ДІ; ^ — медіана і IQR; § — середнє значення і діапазон; ^ — медіана і діапазон.

Панель 1. Словник термінології, пов'язаної з відновленням і реабілітацією

Відновлення й реабілітація

Відновлення

Повернення структури й функцій тіла до стану, що був до інсульту [19].

Спонтанне біологічне відновлення

Відновлення після порушення, що відбувається протягом перших 3 місяців після інсульту в результаті ендогенних біологічних процесів, а не поведінкових, фармакологічних або нейромодуючих втручань [20, 21].

Компенсація

Використання нових моделей руху (або поведінки) в результаті адаптації нейронного субстрату, що залишився. Компенсації можуть бути адаптивними, що характеризується використанням альтернативних моделей рухів під час виконання завдання, також вони можуть бути заміщувачими, що характеризується використанням різних виконавчих механізмів або допоміжних пристроїв для заміни втрачених рухових компонентів [22]. Для будь-якого окремого пацієнта відновлення рухової здатності може бути комбінацією одужання й компенсації [23].

Реабілітація

Втручання, розроблені з метою допомогти людині, що перенесла інсульт або інший інвалідизуючий стан, відновити втрачені функції і активність, зробити максимально можливою функціональну незалежність у повсякденній діяльності й сприяти участі в домашньому і суспільному житті.

Прогностичні біомаркери

Біологічний, анатомічний або фізіологічний показник, пов'язаний з різними наслідками захворювання. Прогностичні біомаркери можуть використовуватися для відбору пацієнтів, у яких з найбільшою ймовірністю буде певний наслідок інсульту, для досліджень втручань, спрямованих на зміну цього результату [24, 25].

Біомаркери-предиктори

Біологічний, анатомічний або фізіологічний показник, що дозволяє прогнозувати реакцію на лікування. Біомаркери-предиктори можуть використовуватися для відбору пацієнтів, у яких користь реабілітації після інсульту буде найбільш імовірно [24, 25].

Стадії відновлення після інсульту (19)

Найгостріша

0–24 години після інсульту.

Гостра

1–7 днів після інсульту.

Рання підгостра

Від 7 днів до 3 місяців після інсульту.

Пізня підгостра

3–6 місяців після інсульту.

Хронічна

6 і більше місяців після інсульту.

Типи втручань

Тренування

Включають фізичну активність у вигляді розтягувань, або виконання вправ, або і те і інше.

Новітні технології

Включають фізичну активність у контексті ігор, віртуальної реальності, робототехніки й телереабілітації.

Фармакологічні втручання

Включають комбінування лікарської терапії зі стандартним комплексом заходів з ведення пацієнтів з інсультом.

Нейромодуляційні втручання

Включають комбінування електричної і магнітної стимуляції зі стандартним комплексом заходів з ведення пацієнтів з інсультом.

Термінологія досліджень реабілітації (26)

Первинна кінцева точка

Єдине вимірювання, виконане в один момент часу, що становить основу розрахунку розміру вибірки й подальшого статистичного аналізу. Загальний результат дослідження заснований на статистичному аналізі первинної кінцевої точки.

Позитивне дослідження

Первинна кінцева точка вірогідно краща в учасників основної групи, ніж в учасників контрольної групи.

Нейтральне дослідження

Первинна кінцева точка в учасників основної і контрольної груп однакова.

Негативне дослідження

Первинна кінцева точка вірогідно гірша в учасників основної групи, ніж в учасників контрольної групи.

Таблиця 2. Резюме особливостей дизайну багаточентрових рандомізованих контрольованих досліджень рухової реабілітації

Дослідження	Тип втручання	Мета втручання	Тривалість втручання	Тривалість дослідження	Час оцінки первинної кінцевої точки	Період спостереження після оцінки первинної кінцевої точки
1	2	3	4	5	6	7
Гостра стадія						
AMOBES; Yelnik et al. (2017) [6]	Тренування	Ураження верхньої і нижньої кінцівки	2 тижні	90 днів	Кінець дослідження; 90 днів після інсульту	Немає
CARS; Muresanu et al. (2016) [13]	Фармакологічне	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	3 тижні	90 днів	Кінець дослідження; 90 днів після інсульту	Немає
Cramer et al. (2017) [14]	Фармакологічне	Здатність до рухової активності в нижній кінцівці	6 днів	180 днів	11 тижнів після втручання; 90 днів після інсульту	180 днів після інсульту
Підгостра стадія						
ICARE; Winstein et al. (2016) [4]	Тренування	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	10 тижнів	12 тижнів	Кінець дослідження; до 14 тижнів після інсульту	Немає
EXPLICIT; Kwakkel et al. (2016) [5]	Тренування	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	3 тижні	26 тижнів	Кінець дослідження; 26 тижнів після інсульту	Немає
Pomeroy et al. (2018) [7]	Тренування	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	6 тижнів	6 місяців	Закінчення втручання; до 14 тижнів після інсульту	6 місяців після інсульту
EVREST; Saposnik et al. (2016) [8]	Нові технології	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	2 тижні	4 тижні	Закінчення втручання; до 14 тижнів після інсульту	6 тижнів після рандомізації
VIRTUES; Brunner et al. (2017) [9]	Нові технології	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	4 тижні	4 місяці	Закінчення втручання; до 4 місяців після інсульту	3 місяці після рандомізації
Adje et al. (2017) [10]	Нові технології	Здатність до рухової активності у верхній кінцівці	6 тижнів	6 місяців	Закінчення втручання; до 32 тижнів після інсульту	6 місяців після рандомізації
Cramer et al. (2019) [12]	Нові технології	Ураження верхньої кінцівки	8 тижнів	12 тижнів	Закінчення дослідження; до 12 місяців після інсульту	Немає
DARS; Ford et al. (2019) [15]	Фармакологічне	Здатність до рухової активності в нижній кінцівці	6 тижнів	12 місяців	Закінчення втручання; до 14 тижнів після інсульту	6 місяців і 12 місяців після рандомізації

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
STEPS; Bath et al. (2017) [17]	Нейромодуляція	Порушення ковтання	3 дні	12 тижнів	2 тижні після втручання; до 8 тижнів після інсульту	3 місяці після рандомізації
Хронічна стадія						
RATULS; Rodgers et al. (2019) [11]	Нові технології	Здатність до рухової активності в нижній кінцівці	12 тижнів	6 місяців	Закінчення втручання; до 63 місяців після інсульту	6 місяців після рандомізації
EVEREST; Levy et al. (2016) [26]	Нейромодуляція	Ураження верхньої кінцівки	6 тижнів	30 тижнів	4 тижні після втручання; як мінімум 6 місяців після інсульту	30 тижнів після рандомізації
NICHE; Harvey et al. (2018) [18]	Нейромодуляція	Ураження верхньої кінцівки	6 тижнів	8 місяців	Закінчення дослідження; до 20 місяців після інсульту	Немає

Панель 2. Дефініції, прийняті ВООЗ (27)

Пошкодження, ураження

Порушення будови або функції тіла, наприклад зниження сили або втрата чутливості.

Активність

Виконання завдання або дії. Обмеження активності — це труднощі, які виникають у людини при виконанні таких завдань, як одягання, виконання гігієнічних процедур або ходьба.

Здатність

Обмеження активності, що визначається за допомогою стандартизованого показника, такого як тест рухової активності руки або швидкість ходьби понад 10 м. Альтернативні терміни включають функцію і функціональну здатність.

Продуктивність

Обмеження активності, що спостерігається в умовах повсякденного життя. Про продуктивність можна повідомляти самостійно за допомогою опитувальника, такого як журнал рухової активності, або безпосередньо вимірювати за допомогою таких інструментів, як акселерометр або пристрій для підрахунку кроків.

Панель 3. Пропозиції щодо покращання досліджень з реабілітації після інсульту

Ці пропозиції призначені для осіб, які розробляють і проводять дослідження реабілітації після інсульту. Вони також визначають особливості, які слід враховувати при оцінці якості запланованих і завершених досліджень. Ресурс EQUATOR надає більш загальні рекомендації з розробки й проведення різних типів досліджень.

Планування

Відбір пацієнтів:

- розширити набір учасників у дослідження за рахунок включення дослідників у клінічні групи для забезпечення їм доступу до пацієнтів;

- розглянути можливість включення пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом, а також, за необхідності, пацієнтів з інсультом в анамнезі;

- у підгострій стадії — набір і рандомізація всіх учасників протягом 2 тижнів після інсульту, щоб забезпечити відповідність груп за початковим пошкодженням;

- у хронічній стадії — отримання декількох вихідних оцінок, або використання попередньої оцінки, або і те і інше, щоб краще виявляти ефекти, безпосередньо пов'язані з втручанням;

- відбір і стратифікація учасників з використанням прогностичних біомаркерів для зменшення варіабельності між учасниками очікуваних результатів або біомаркерів-предикторів, які мають чіткий зв'язок з відомими або передбачуваними біологічними механізмами дії втручання.

Оцінка показників:

- вибір відповідних критеріїв кінцевих точок залежно від мети втручання, стадії відновлення після інсульту і фази дослідження;
- розгляд можливості оцінки первинної кінцевої точки або проведення подальших оцінок показників принаймні через 6 місяців після інсульту при оцінці втручання в підгострій стадії;
- вибір відповідних оцінок дози з урахуванням відомих або передбачуваних активних інгредієнтів лікування і контрольних втручань;
- розгляд можливості проведення наступних оцінок після первинної кінцевої точки.

Звітність:

- забезпечення достатньої кількості кадрових ресурсів для приховування групового розподілу;

— скорочення перешкод для участі в дослідженнях шляхом надання інформації в зручній формі для потенційних учасників з афазією або тих, які мають труднощі з комунікацією, і надання послуг перекладача й транспорту за необхідності;

— розробка детальних протоколів лікування й форм звітності, включно з програмами навчання терапевтів і осіб, які займаються оцінкою результатів;

— вимірювання й повідомлення про заплановані й застосовані дози лікування і контрольних втручань, а також про будь-які реабілітаційні заходи, що проводяться окремо від дослідження;

— обґрунтування критеріїв включення й виключення.

Вважається, що звичайні методи лікування й фізичні тренування сприяють покращанню рухових функцій, перш за все за рахунок компенсації (панель 1) [20–22]. Майбутні дослідження можуть бути спрямовані на покращання відновлення на ранній підгострій стадії за рахунок посилення ендогенних процесів і процесів, на які направлено лікування. Хоча досліджувані втручання можуть викликати деякі проблеми на тлі спонтанного відновлення, їх можна, принаймні частково, розв'язати шляхом відбору пацієнтів і критеріїв кінцевих точок.

Проведення досліджень у хронічній стадії інсульту полегшує виявлення ефектів досліджуваних втручань, але створює інші проблеми. Наприклад, тривале невикористання паретичної верхньої кінцівки й загальне фізичне погіршення можуть вплинути на вихідні показники вираженості пошкодження і функцій. Отже, переваги застосування втручань у хронічній стадії інсульту можуть проявлятися у вигляді відновлення пацієнтів до колишнього стану, а не у вигляді конкретних неврологічних ефектів, які допомогли б пацієнтам домогтися подальшого відновлення функцій до рівня, що перевищує колишній. Цю проблему можна вирішити шляхом залучення всіх учасників дослідження в програму відновлення, а потім рандомізацію, коли вихідні показники стануть стабільними. У більшості РКД з реабілітації після інсульту, опублікованих за останні кілька десятиліть, для участі були відібрані пацієнти в хронічній стадії інсульту [48]. У 215 РКД, включно з 489 групами і 12 847 учасниками в Централізованій базі даних реабілітації після інсульту, яка знаходиться у відкритому доступі, середній період часу з моменту розвитку інсульту до моменту включення в дослідження становив 509 днів (у середньому 141 день) [48]. Включення пацієнтів у дослідження реабілітації в хронічній стадії інсульту проблематичне, тому що більшість реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення, здійснюється на ранній підгострій стадії. Обнаблює те, що тільки три з 15 розглянутих досліджень були проведені в хронічній стадії інсульту (табл. 2). Цей результат демонструє зростаючу можливість проведення

багатоцентрових досліджень на тих стадіях інсульту, коли втручання можуть справляти найбільш виражений позитивний вплив на відновлення рухових функцій і розвиток сприятливих результатів.

Відбір пацієнтів

У 15 дослідженнях, яким присвячений даний огляд, відбір пацієнтів проводився переважно за клінічними критеріями, включаючи верхню вікову межу [5, 8, 13, 14], мінімальний [4–8, 11, 12, 14, 16–18] і максимальний бал [4, 5, 7, 9–16, 18] за шкалами клінічної оцінки. У двох дослідженнях лікарських препаратів як критерій відбору також використовувався обсяг ураження мозкової тканини при інсульті [13, 14]. У майбутніх дослідженнях можна було б розглянути можливість обґрунтування критеріїв відбору, зв'язку між ними й очікувані механізми дії досліджуваного втручання. У дослідження, що проводяться в гострій стадії інсульту, набирали пацієнтів протягом 72 годин після інсульту, а в дослідженнях, проведених на більш пізніх стадіях, тимчасові вікна набору учасників були більш широкими (табл. 1). У дослідженнях у ранній підгострій стадії найвужчий часовий інтервал набору був у межах 2 тижнів після інсульту [5], а найширший — до 106 днів після інсульту [4], тобто в ці дослідження були включені пацієнти на початку, в середині й наприкінці процесу спонтанного відновлення. Отже, між пацієнтами можуть спостерігатися важливі відмінності в ступені покращання, які виявляються в процесі дослідження через спонтанне біологічне відновлення, що може бути не зіставлене між групами і не може бути виявлене через вплив досліджуваного втручання. Ця проблема не розв'язується повідомленням про відсутність статистичної вірогідної різниці між групами в середніх вихідних показниках. Замість цього ступінь покращання, що може бути результатом спонтанних процесів біологічного відновлення, має бути зіставлений між групами [49, 50], і це може бути, принаймні частково, вирішене шляхом набору всіх учасників протягом вузького проміжку часу після інсульту, наприклад 2 тижнів. Проведення втручання, що досліджується, може бути роз-

почате у відповідний час на підставі передбачуваних або відомих механізмів дії.

Відбір пацієнтів з використанням прогностичних біомаркерів (панель 1) може покращити відповідність основної і контрольної груп і збагатити вибірку, як описано в інших джерелах [49, 51]. Деякі вимірювання, зроблені протягом декількох днів після інсульту, пов'язані з подальшим руховим відновленням і результатом, включно з показниками, отриманими в результаті електроенцефалографії, транскраніальної магнітної стимуляції, застосування структурних і функціональних методів МРТ і генетичних аналізів [49, 51]. Однак ці заходи часто пов'язані з подальшим руховим відновленням на груповому рівні. Прогностичні біомаркери повинні давати точний прогноз щодо відновлення рухових функцій або результату в окремих пацієнтів, щоб бути корисними для відбору пацієнтів або стратифікації в дослідженнях. Функціональний статус кортикоспінального тракту, оцінюваний за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції, є надійним предиктором відновлення функцій верхніх кінцівок [20, 49, 50] і результатів [52] в окремих пацієнтів і рекомендується до застосування в клінічних дослідженнях [51]. Цей прогностичний біомаркер особливо важливий для досліджень, для участі в яких відбирають пацієнтів з ураженням верхніх кінцівок від помірного до тяжкого ступеня, для яких вихідні клінічні показники є поганими предикторами рухового відновлення [49, 52].

У майбутні дослідження можна також включити прогностичні біомаркери (панель 1) для відбору пацієнтів, які з найбільшою імовірністю відреагують на механізм дії досліджуваного втручання. Наприклад, у дослідженні EVEREST епідуральна стимуляція іпсилатеральної моторної кори головного мозку в хронічній стадії інсульту дала нейтральний результат (табл. 1) [16]. У post hoc аналізах виявлено, що в пацієнтів з функціонально інтактним іпсилатеральним трактом і меншими структурними ушкодженнями цього тракту ймовірність покращання функції верхніх кінцівок була більше, ніж у пацієнтів, у яких кортикоспінальний тракт не був функціонально інтактним і в яких були більш виражені структурні пошкодження цього тракту [53]. Дане відкриття ілюструє важливість вибору пацієнтів, у яких є біологічний субстрат, необхідний для отримання позитивного ефекту від проведеного втручання. На сьогодні в жодному багаточетровому РКД з використанням неінвазивної стимуляції для покращання рухової активності не було спеціального відбору пацієнтів на основі життєздатності кортикоспінального тракту. Хоча малоімовірно, що в усіх пацієнтів у підгострій або хронічній стадії буде доцільно застосовувати даний протокол [54, 55], протоколи стимуляції можуть бути розроблені на основі ключових прогностичних біомаркерів функції кортикоспінального тракту.

Стратифікація пацієнтів на основі функціонального статусу кортикоспінального тракту може дозволити більш впевнено інтерпретувати РКД, що повідомляють про позитивні результати відновлення рухових функцій верхніх кінцівок. Наприклад, у дослідженні CARS були включені пацієнти з тяжким вихідним ураженням верхніх кінцівок протягом 72 годин після інсульту (табл. 1) [13]. Характе-

ристики пацієнтів і вихідні клінічні показники в основній і контрольній групах були збалансовані. Проте в пацієнтів з непорушеною функцією кортикоспінального тракту відновлення моторики верхніх кінцівок було помітно кращим, ніж в осіб з пошкодженим кортикоспінальним трактом, незважаючи на однакові вихідні клінічні показники [49]. Можливо, в основній групі порівняно з контрольною було більше пацієнтів з непорушеною функцією кортикоспінального тракту, у яких ступінь відновлення був більш незалежним від одержуваного лікування, і ця різниця могла забезпечити позитивний результат дослідження.

Майбутні дослідження, спрямовані на покращання відновлення моторики верхніх кінцівок, могли б усунути неоднозначність поточних даних шляхом набору пацієнтів протягом вузького тимчасового вікна після інсульту й використання аналізу функціональної цілісності кортикоспінального тракту при відборі й стратифікації пацієнтів з початковим тяжким парезом верхніх кінцівок. Необхідно розробити біомаркери для досліджень, спрямованих на покращання відновлення моторики нижніх кінцівок, мовленнєвих функцій і ковтання.

Відбір найкращих первинних і вторинних кінцевих точок

Ще одна проблема РКД реабілітації після інсульту — це вибір первинних і вторинних кінцевих точок з точки зору як їх визначення, так і часу їх оцінки.

При проведенні досліджень ефектів на рухові функції слід вибрати кінцеві точки, специфічні для рухових порушень, оцінки обсягу цих порушень і їх відновлення (панель 2). У дослідженнях, проведених на ранній стадії інсульту, можна з успіхом застосовувати кінцеві точки, що відображають всі три вищевказаних критерії, а в дослідженнях на більш пізніх стадіях інсульту слід віддавати перевагу оцінці відновлення рухових функцій, що відображає вплив досліджуваного втручання на повсякденну діяльність пацієнтів. Глобальні показники незалежності від сторонньої допомоги або інвалідності, такі як результати оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна, недостатньо чутливі, щоб служити основними критеріями кінцевої точки досліджень, спрямованих на оцінку рухової сфери.

Первинну кінцеву точку слід вибирати з урахуванням відомих або передбачуваних механізмів втручання і термінів його дії. Наприклад, нервово-м'язова електрична стимуляція паретичних м'язів нижніх кінцівок зменшує ураження за рахунок підвищення сили, але не впливає на здатність ходити [56], що необхідно врахувати при виборі первинної кінцевої точки. Пацієнти також можуть навчитися використовувати стратегії компенсуючих рухів для подолання рухових порушень, наприклад рух тулубом, щоб компенсувати синергетичне зчеплення плеча й ліктя під час спроби щось дістати паретичною рукою [57, 58]. Такі стратегії можуть сприяти покращанню активності, але їх не можна визначити за допомогою кінцевої точки, заснованої на порушеннях функцій. У РКД, що проводяться в ранній фазі, можна оцінювати первинні кінцеві точки відразу після втручання, щоб отримати дані, що свідчать про

його користь, тоді як в РКД на більш пізніх фазах оцінку первинних кінцевих точок можна проводити пізніше, щоб виявити стійкі позитивні ефекти.

Первинні кінцеві точки можуть бути абсолютним показником результату відразу після досліджуваного втручання, наприклад при проведенні тесту рухової активності руки, або показником відновлення з плином часу, оцінюваним, наприклад, як різниця між вихідним показником результату тесту рухової активності руки й показником після втручання. Застосування як первинної кінцевої точки зміни балів може бути проблематичним у випадку досліджень, що проводяться в підгострій стадії, оскільки очікується, що в цей період бали покращаться в результаті спонтанного біологічного відновлення і стандартного набору заходів, що застосовуються в інсультних пацієнтів, незалежно від можливих ефектів досліджуваного втручання. Цю проблему можна хоча б частково вирішити, провівши відбір усіх учасників дослідження в короткі терміни й використовуючи прогностичні біомаркери для зіставлення груп.

При відборі пацієнтів використовували широкі часові вікна після інсульту (табл. 2), тривалість втручання варіювала від 3 днів до 3 місяців, а первинні кінцеві точки оцінювали в кінці втручання, після втручання або в кінці дослідження. Така варіабельність ускладнює пряме порівняння досліджень. У восьми з 12 розглянутих досліджень у гострій і підгострій стадіях оцінювалися первинні кінцеві точки до того, як учасники досягли хронічної стадії (через 6 місяців після інсульту (табл. 2)). У такій ситуації покращання може тривати й після оцінки первинної кінцевої точки. Наприклад, втручання може прискорити відновлення під час підгострої стадії, але в контрольній групі аналогічні результати можуть бути досягнуті через 6 місяців після інсульту. Після завершення підгострої стадії корисно оцінити первинну кінцеву точку або показники в наступному періоді спостереження, щоб визначити, чи має досліджуване втручання довгострокові ефекти. Включення вторинних кінцевих точок, про які повідомляють пацієнти, також підвищило б значимість результатів досліджень.

Практичні труднощі

Практичні труднощі, що виникають при проведенні РКД реабілітації після інсульту, розрізняються залежно від країни й системи охорони здоров'я з точки зору особливостей відбору учасників та утримання їх у дослідженнях до кінця. Хоча академічні медичні центри служать ключовою клінічною інфраструктурою для проведення досліджень лікування гострого інсульту, реабілітація часто здійснюється розосередженими і не пов'язаними одна з одною організаціями. Зазвичай учасники повинні фізично бути присутніми в місці проведення дослідження, щоб отримати досліджуване втручання, яке зазвичай проводиться 1–5 днів на тиждень протягом 2–8 тижнів. Проблеми організації досліджень і точності проведення втручань зростають у міру того, як пацієнти переходять з відділень невідкладної допомоги в стаціонарні, амбулаторні й громадські установи для реабілітації. Участь у дослідженнях реабілітаційних заходів на різних етапах залежить від таких факторів, як географічне

положення пацієнта, тяжкість інсульту, супутні захворювання, соціальні обставини, сімейні переваги, а також наявність транспорту й осіб, які забезпечують догляд. Надання транспорту — це практичний захід, що може полегшити участь у дослідженні.

Швидкість набору учасників в дослідженнях, яким присвячений цей огляд, була невеликою незалежно від стадії інсульту. У восьми з 15 досліджень у кожному центрі на місяць відбиралося 0–5 учасників [5, 6, 8, 11, 12, 14–17]. У дослідженні [7] з найвищим рівнем набору відбирали по два учасники на місяць. Попередня робота з оцінки можливості виконання запланованих РКД і прийнятності досліджуваного втручання може допомогти виявити й усунути фактори, що сприяють обмеженню набору. Доступ дослідників до пацієнтів на гострій і ранній підгострій стадіях може бути обмежений місцезнаходженням і правилами медичних установ, у яких знаходяться ці пацієнти. Досліджувані й контрольні втручання можуть конкурувати зі звичайними заходами з лікування й догляду щодо тимчасових витрат, прикладених зусиль, особливо якщо участь у дослідженні не є пріоритетом. Різноманітність критеріїв включення й виключення також може обмежувати число пацієнтів, які мають право на участь у дослідженні. Особи, які виключені через труднощі в комунікації, або через афазії, або через мовні бар'єри, є маловивченою підгрупою пацієнтів, які перенесли інсульт [59]. Для полегшення відбору таких пацієнтів необхідно надавати інформацію в зручній для пацієнтів з афазією формі, а також, у разі необхідності, вдаватися до послуг перекладача. Перебування дослідників у клініці з метою забезпечення їх щоденного доступу до пацієнтів [60] і розробка втручань, які можуть бути виконані незалежно від рутинної медичної допомоги постінсультним пацієнтам, також будуть сприяти залученню й впровадженню корисних втручань у клінічну практику.

Можна розглянути можливість включення в майбутні дослідження з реабілітації пацієнтів як з ішемічним, так і з геморагічним інсультом. На відміну від досліджень лікування гострого інсульту або вторинної профілактики тип інсульту мало впливає на відновлення моторики [51] або результат [53]. Якщо мета реабілітаційних заходів не залежить від типу інсульту, це може підвищити число пацієнтів, які відповідають критеріям відбору. У 10 з 15 досліджень, розглянутих в даному огляді, були включені пацієнти з ішемічним і геморагічним інсультом. З решти п'яти досліджень були виключені пацієнти з геморагічним інсультом, і в три з цих досліджень не вдалося набрати необхідний розмір вибірки [7, 15, 18]. Включення пацієнтів з інсультом в анамнезі за відсутності в них залишкових рухових порушень могло б також збільшити набір учасників у дослідження [60].

Імплементация в клінічну практику

Немає чітких доказів того, що втручання, які вивчалися у великих багатоцентрових дослідженнях реабілітації після інсульту, перевершують за ефективністю комплекс заходів надання допомоги пацієнтам після інсульту, що застосовується нині. Крім того, були продемонстровані сприятливі ефекти як досліджуваних, так і контрольних

втручань у підгострій і хронічній стадії інсульту. Цей результат свідчить про те, що в більшості пацієнтів можливе значне покращання рухових порушень і активності (табл. 1). В інструкціях з реабілітації після інсульту за останні 5 років було збільшено рекомендований обсяг лікування [40, 41, 61], але оптимальний обсяг терапії в даний час залишається невстановленим. Експерименти на тваринах показують, що більша кількість тренувань рухових функцій пов'язана з кращим відновленням [62–64]. Крім того, дані, засновані на метааналізі результатів клінічних досліджень, показують, що чим більший обсяг терапії, спрямованої на відновлення порушень рухової сфери, тим кращі її результати [65, 66]. Однак РКД, у яких вивчалися різні дози одних і тих же тренувань у підгострому [67] і хронічному [68] періоді, не показали додаткових переваг від застосування доз, у 2–3 рази вищих за ті, які використовуються в стандартному комплексі ведення пацієнтів після інсульту [69]. Питання про те, чи може дуже велика кількість тренувань, спрямованих на відновлення рухових функцій, на ранній підгострій стадії істотно покращити відновлення й результати, залишається відкритим [70, 71].

Перспективне обсерваційне дослідження за участю пацієнтів у хронічній стадії інсульту продемонструвало, що 90 годин фізіотерапії, які були розподілені на 5 днів на тиждень протягом 3 тижнів, привели до покращання рухових функцій у верхніх кінцівках [72]. Однак це дослідження обмежене несліпими оцінками й відсутністю контрольної групи. В іншому дослідженні учасників з хронічною стадією інсульту випадковим чином розподілили на три групи залежно від застосовуваного фізіотерапевтичного втручання [73]. Було встановлено, що 300 годин терапії, розподілених на 5 днів на тиждень протягом 12 тижнів, також привели до покращання рухових функцій у верхніх кінцівках без ефекту групового розподілу. Отже, подальша терапія в хронічній стадії інсульту може бути корисною, хоча її можливий внесок у збільшення використання паретичної верхньої кінцівки й зменшення вираженості загального фізичного погіршення невідомий. Дозозалежний ефект не продемонстрований, оскільки в обох дослідженнях повідомляється про покращання середньої оцінки за шкалою Фугля-Меєра для верхніх кінцівок приблизно на 9–10 балів, незважаючи на трикратну різницю в терапевтичних дозах [74, 75]. У цілому в контексті РКД [56] і клінічної практики [69, 74] видається, що краще проводити деякі реабілітаційні заходи, ніж не проводити їх взагалі.

У деяких дослідженнях були вивчені нові способи збільшення обсягу реабілітаційних заходів при мінімізації потреби в додаткових ресурсах. Крім телереабілітації [12], одним з підходів є навчання техніки проведення реабілітаційних заходів членів сім'ї та осіб, які здійснюють догляд за постінсультним пацієнтом. Метааналіз шести досліджень з 333 учасниками, у яких пацієнти виконували вправи під контролем осіб, які здійснюють догляд за ними, не дав результатів через загальну низьку якість цих досліджень [75]. Проведення реабілітації під керівництвом членів сім'ї в дослідженні ATTEND, у яке випадковим чином були відібрані 1250 учасників протягом 1 місяця після інсульту,

сприяло збільшенню більше ніж удвічі обсягу реабілітаційних заходів порівняно з реабілітацією, що застосовується в стаціонарі (5 проти 2 годин), і забезпечило 30 додаткових хвилин реабілітаційних заходів щодня протягом 1 місяця після виписки зі стаціонару [76]. Додаткова реабілітація під керівництвом членів сім'ї не привела до покращання показників за модифікованою оцінкою Ренкіна. Проведення реабілітаційних заходів членами сім'ї або опікунами пацієнта сприяє ефективному і безпечному збільшенню обсягу терапевтичних заходів, проте, як показали результати досліджень, більший обсяг терапії не дав додаткових переваг.

Отже, доступні в даний час традиційні методи лікування можуть покращити результати інсульту, про що свідчать переваги, отримані в контрольних групах. Ці переваги в основному пов'язані з покращеною здатністю до фізичної активності, що, у свою чергу, може зменшити ступінь інвалідності, навантаження на осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, а також покращити якість життя [61]. Нові види втручань, які взаємодіють з механізмами спонтанного біологічного відновлення, необхідні для зменшення рухових порушень після інсульту й можуть забезпечити більш незалежну активність. Тим часом упевненість у тому, що пацієнтам з інсультом доступні реабілітаційні заходи, — кращий варіант для покращання їх рухових функцій і повсякденної активності.

Стратегія пошуку і критерії відбору

Літературний пошук для даного огляду здійснювався в PubMed серед статей, опублікованих з 1 січня 2014 р. по 5 липня 2019 р. Ми використовували комбінації термінів «інсульт», «реабілітація» і «дослідження» і не застосовували мовних обмежень. Ми також ідентифікували статті за допомогою пошуку в наших власних файлах. Мультицентрові РКД зі сліпою оцінкою, у яких випадковим чином були рандомізовані щонайменше 100 учасників, розглядалися, якщо в них досліджували втручання, що включало реабілітаційну терапію рухових функцій, або мало первинну кінцеву точку, що оцінює довільну рухову функцію, або і те і інше. Випробування з первинною кінцевою точкою загальної інвалідності або функціональної незалежності, такі як дослідження AVERT, виходять за рамки цього огляду, тому що ні досліджуване втручання, ні основна кінцева точка не були специфічними для реабілітації активних рухів. Остаточний список літератури був обраний у результаті консенсусу авторів на основі оригінальності, впливу й актуальності.

Висновки та напрямки майбутніх досліджень

Збільшення числа великих багатоцентрових РКД у ранній підгострій стадії є позитивним моментом у галузі досліджень реабілітації після інсульту. Більшість досліджень, доступних на сьогодні, були нейтральними в тому сенсі, що експериментальні й контрольні втручання продемонстрували однакові переваги щодо відновлення рухових функцій і наслідків. У даному огляді пропонуються способи покращання дизайну й проведення майбутніх досліджень з реабілітації після інсульту (панель 3). Ці пропо-

зиці включають розширення критеріїв включення, а саме включення пацієнтів як з ішемічним, так і з геморагічним інсультом, пацієнтів з інсультом в анамнезі й пацієнтів з труднощами в комунікації, щоб покращити як швидкість набору учасників, так і узагальненість результатів. У цей огляд також включені пропозиції щодо звуження критеріїв включення за рахунок набору пацієнтів протягом короткого тимчасового вікна з моменту розвитку інсульту й використання біомаркерів для відбору пацієнтів, щоб зменшити міжпредметну варіабельність і збагатити вибірку. Майбутні дослідження також виграють від підвищення точності лікування і «засліплення» методів дослідження, використання специфічних критеріїв первинної кінцевої точки, які були б ретельно узгоджені з механізмами дії досліджуваного втручання, і від зменшення перешкод для участі в дослідженнях. У клінічній практиці можна продовжувати виявляти й усувати бар'єри, що обмежують доступ пацієнтів до відповідних реабілітаційних заходів, щоб з появою більш ефективних методів лікування покращувалися можливості їх застосування.

Список літератури

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 439–58.
2. Langhorne P., Coupar F., Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009. 8. 741–54.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011. 123. e18–209.
4. Winstein C.J., Wolf S.L., Dromerick A.W. et al. Effect of a task-oriented rehabilitation program on upper extremity recovery following motor stroke: the ICARE randomized clinical Trial. *JAMA.* 2016. 315. 571–81.
5. Kwakkel G., Winters C., van Wegen E.E. et al. Effects of unilateral upper limb training in two distinct prognostic groups early after stroke: the EXPLICIT-stroke randomized clinical trial. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016. 30. 804–16.
6. Yelnik A.P., Quintaine V., Andriantsifanetra C. et al. AMOBES (active mobility very early after stroke): a randomized controlled trial. *Stroke.* 2017. 48. 400–05.
7. Pomeroy V.M., Hunter S.M., Johansen-Berg H. et al. Functional strength training versus movement performance therapy for upper limb motor recovery early after stroke: a RCT. *Efficacy Mech. Eval.* 2018. 5.
8. Sapoznik G., Cohen L.G., Mamdani M. et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016. 15. 1019–27.
9. Brunner I., Skouen J.S., Hofstad H. et al. Virtual reality training for upper extremity in subacute stroke (VIRTUES): a multicenter RCT. *Neurology.* 2017. 89. 2413–21.
10. Adie K., Schofield C., Berrow M. et al. Does the use of Nintendo Wii Sports™ improve arm function? Trial of Wii™ in stroke: a randomized controlled trial and economics analysis. *Clin. Rehabil.* 2017. 31. 173–85.
11. Rodgers H., Bosomworth H., Krebs H.I. et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2019. 394. 51–62.
12. Cramer S.C., Dodakian L., Le V. et al. Efficacy of home-based telerehabilitation vs in-clinic therapy for adults after stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019. 76L. 1079–87.
13. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016. 47. 151–59.
14. Cramer S.C., Enney L.A., Russell C.K., Simeoni M., Thompson T.R. Proof-of-concept randomized trial of the monoclonal antibody GSK249320 versus placebo in stroke patients. *Stroke.* 2017. 48. 692–98.
15. Ford G.A., Bhakta B.B., Cozens A. et al. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 530–38.
16. Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M. et al. Epidural electrical stimulation for stroke rehabilitation: results of the prospective, multicenter, randomized, single-blinded everest trial. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016. 30. 107–19.
17. Bath P.M., Scutt P., Love J. et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of dysphagia in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2016. 47. 1562–70.
18. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke.* 2018. 49. 2138–46.
19. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke.* 2017. 12. 44–50.
20. Byblow W.D., Stinear C.M., Barber P.A., Peto M.A., Ackerley S.J. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann. Neurol.* 2015. 78. 848–59.
21. Krakauer J.W., Carmichael S.T., Corbett D., Wittenberg G.F. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012. 26. 923–31.
22. Levin M.F., Kleim J.A., Wolf S.L. What do motor “recovery” and “compensation” mean in patients following stroke? *Neurorehabil. Neural Repair.* 2009. 23. 313–19.
23. DeJong S.L., Birkenmeier R.L., Lang C.E. Person-specific changes in motor performance accompany upper extremity functional gains after stroke. *J. Appl. Biomech.* 2012. 28. 304–16.
24. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2018. 243. 213–21.
25. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Silver Spring, MD, USA: Food and Drug Administration. Co-published in Bethesda MD, USA by National Institutes of Health, 2016.
26. Bresee L. The importance of negative and neutral studies for advancing clinical practice. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2017. 70. 403–04.
27. WHO. Towards a common language for functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization, 2002.
28. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J.C., Doppler E., Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J. Neurol. Sci.* 2015. 357. e103.
29. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39. 629–40.
30. Walker M.F., Hoffmann T.C., Brady M.C. et al. Improving the development, monitoring and reporting of stroke rehabilitation research: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Int. J. Stroke.* 2017. 12. 472–79.
31. Cobb E.M., Meurer W., Harney D. et al. Patient engagement in neurological clinical trials design: a conference summary. *Clin. Transl. Sci.* 2015. 8. 776–78.
32. Crocker J.C., Ricci-Cabello I., Parker A. et al. Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018. 363. 4738.
33. Bamman M.M., Cutter G.R., Brienza D.M. et al. Medical rehabilitation: guidelines to advance the field with high-impact clinical trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. 99. 2637–8.
34. Stinear C.M. Dopamine for motor recovery after stroke: where to from here? *Lancet Neurol.* 2019. 18. 514–15.

35. Hoffmann T.C., Glasziou P.P., Boutron I. et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014. 348. g1687.
36. Van Stan J.H., Dijkers M.P., Whyte J. et al. The rehabilitation treatment specification system: implications for improvements in research design, reporting, replication, and synthesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019. 100. 146-55.
37. Lohse K.R., Pathania A., Wegman R., Boyd L.A., Lang C.E. On the reporting of experimental and control therapies in stroke rehabilitation trials: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. 99. 1424-32.
38. Lang C.E., Lohse K.R., Birkenmeier R.L. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2015. 28. 549-55.
39. Kwakkel G., Lannin N.A., Borschmann K. et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 451-61.
40. Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management. 2017. <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017> (accessed Nov 13, 2019).
41. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/stroke> (accessed Nov 13, 2019).
42. Duncan P.W., Lai S.M., Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology*. 2000. 39. 835-41.
43. Zeiler S.R., Krakauer J.W. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr. Opin. Neurol.* 2013. 26. 609-16.
44. Overman J.J., Carmichael S.T. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *Neuroscientist*. 2014. 20. 15-28.
45. Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J. Neurosci.* 2004. 24. 1245-54.
46. Zeiler S.R. Should we care about early post-stroke rehabilitation? Not yet, but soon. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. 19. 13.
47. Cassidy J.M., Cramer S.C. Spontaneous and therapeutic-induced mechanisms of functional recovery after stroke. *Transl. Stroke Res.* 2017. 8. 33-6.
48. Lohse K.R., Schaefer S.Y., Raikes A.C., Boyd L.A., Lang C.E. Asking new questions with old data: the centralized open-access rehabilitation database for stroke. *Front. Neurol.* 2016. 7. 153.
49. Stinear C.M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017. 16. 826-36.
50. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. Proportional motor recovery after stroke: implications for trial design. *Int. J. Stroke*. 2017. 48. 795-98.
51. Boyd L.A., Hayward K.S., Ward N.S. et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 480-93.
52. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. PREP2: a biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2017. 4. 811-20.
53. Nouri S., Cramer S.C. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke. *Neurology*. 2011. 77. 1076-83.
54. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol.* 2014. 10. 597-608.
55. Stinear C.M., Peto M.A., Byblow W.D. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation. *Brain. Stimul.* 2015. 8. 1183-90.
56. Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R. et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014. 9. e87987.
57. McMorland A.J., Runnalls K.D., Byblow W.D. A neuroanatomical framework for upper limb synergies after stroke. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9. 82.
58. McPherson L.M., Dewald J.P.A. Differences between flexion and extension synergy-driven coupling at the elbow, wrist, and fingers of individuals with chronic hemiparetic stroke. *Clin. Neurophysiol.* 2019. 130. 454-68.
59. Brady M.C., Fredrick A., Williams B. People with aphasia: capacity to consent, research participation and intervention inequalities. *Int. J. Stroke*. 2013. 8. 193-96.
60. Held J.P.O., van Duinen J., Luft A.R., Veerbeek J.M. Eligibility screening for an early upper limb stroke rehabilitation study. *Front. Neurol.* 2019. 10. 683.
61. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016. 47. e98-169.
62. Bell J.A., Wolke M.L., Ortez R.C., Jones T.A., Kerr A.L. Training intensity affects motor rehabilitation efficacy following unilateral ischemic insult of the sensorimotor cortex in C57BL/6 mice. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2015. 29. 590-98.
63. Jeffers M.S., Karthikeyan S., Gomez-Smith M. et al. Does stroke rehabilitation really matter? Part B: An algorithm for prescribing an effective intensity of rehabilitation. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2018. 32. 73-83.
64. Jeffers M.S., Corbett D. Synergistic effects of enriched environment and task-specific reach training on poststroke recovery of motor function. *Stroke*. 2018. 49. 1496-503.
65. Lohse K.R., Lang C.E., Boyd L.A. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2014. 45. 2053-58.
66. Rose D.K., Nadeau S.E., Wu S.S. et al. Locomotor training and strength and balance exercises for walking recovery after stroke: response to number of training sessions. *Phys. Ther.* 2017. 97. 1066-74.
67. Hunter S.M., Hammett L., Ball S. et al. Dose-response study of mobilisation and tactile stimulation therapy for the upper extremity early after stroke: a phase I trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2011. 25. 31-22.
68. Lang C.E., Strube M.J., Bland M.D. et al. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: a phase II, single-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Neurol.* 2016. 80. 342-54.
69. Lohse K., Bland M.D., Lang C.E. Quantifying change during outpatient stroke rehabilitation: a retrospective regression analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2016. 97. 1423-1430.e1.
70. Krakauer J.W., Cortes J.C. A non-task-oriented approach based on high-dose playful movement exploration for rehabilitation of the upper limb early after stroke: a proposal. *NeuroRehabilitation*. 2018. 43. 31-40.
71. Hornby T.G., Holleran C.L., Hennessy P.W. et al. Variable intensive early walking poststroke (VIEWS): a randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. 30. 440-50.
72. Ward N.S., Brander F., Kelly K. Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019. 90. 498-506.
73. Daly J.J., McCabe J.P., Holcomb J., Monkiewicz M., Gansen J., Pundik S. Long-dose intensive therapy is necessary for strong, clinically significant, upper limb functional gains and retained gains in severe/moderate chronic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2019. 33. 523-37.
74. Cary M.P. Jr, Prvu Bettger J., Jarvis J.M., Ottenbacher K.J., Graham J.E. Successful community discharge following postacute rehabilitation for medicare beneficiaries: analysis of a patient-centered quality measure. *Health Serv. Res.* 2018. 53. 2470-82.
75. Vloothuis J.D., Mulder M., Veerbeek J.M. et al. Caregiver-mediated exercises for improving outcomes after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. 12. CD011058.
76. Lindley R.I., Anderson C.S., Billot L. et al. Family-led rehabilitation after stroke in India (ATTEND): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017. 390. 588-99.

Оригінал статті опублікований у
Lancet Neurol., 2020

Published online January 28, 2020.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30415-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30415-6) ■


ІНСУЛЬТ
ДЕМЕНЦІЯ
ЧМТ

Рекомендований п'ятьма міжнародними настановами з нейрореабілітації після інсульту:

1. Австрія, 2018¹;
2. Німеччина (Швейцарія*), 2020² (у перші 24–72 год, рівень доказів 1B);
3. Польща, 2019³;
4. Канада (EBRSR, 2020⁴; рівень доказів 1A у відновленні моторної функції, 1B щодо зниження тяжкості інсульту та покращення якості життя);
5. EAN/EFNS, 2021⁵ (додаткове лікування Церебролізином 30 мл в/в мінімум 10 днів має бути пріоритетним при інсульті середнього та важкого ступеня)

та оглядом доказової бази: LANCET, 2020⁶

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁷
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁸
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁹
- Покращує когнітивні функції¹⁰ та зменшує депресію⁹
- Високий рівень безпеки¹¹

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018, https://www.xn-gsf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_0EGGF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Polski Przegląd Neurologiczny 2019, tom 15, supl. A, strony A1-A158. 4. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <https://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 5. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 6. <https://scienceDirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219304156>. 7. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein 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. 8. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 9. Muresanu D.F., Heiss W-D, Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 10. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar, 112(3):415-28. 11. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації

Церебролізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та моторні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, наслідком хвороба Альцгеймера, ускладненої після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відзначаються рідко (> 1/10000 - < 1/100000) або мають подвійної вимірності (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запалювання, тремор, головний біль, відчуття жору, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопуптурозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональні і синаптичні пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стау хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua



Австрійська якість.
Нам довіряють понад 2 млн пацієнтів

Церебролізин®

Воз'єднує нейрони.
Надихає на життя.