

Natan M. Bornstein¹, Alla Guekht², Johannes Vester³, Wolf-Dieter Heiss⁴, Eugene Gusev⁵, Volker Hömberg⁶, Volker W. Rahlfs³, Ovidiu Bajenaru⁷, Bogdan O. Popescu^{7, 8}, Dafin Muresanu^{9, 10}
¹Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
²Russian National Research Medical University and Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia
³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany
⁴Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany
⁵Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
⁶Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany
⁷Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
⁸Laboratory of Molecular Biology, Victor Babes National Institute of Pathology, Bucharest, Romania
⁹Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
¹⁰RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

Безопасность и эффективность Церебролизина в ранний восстановительный период после инсульта: метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований

Резюме. Данный метаанализ объединяет результаты девяти исследований ишемического инсульта, оценивающих эффективность Церебролизина в плане общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде. Церебролизин является нейропептидным препаратом для парентерального применения, одобренным для лечения инсульта. Все включенные в анализ исследования имели проспективный, рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый дизайн. Пациенты получали Церебролизин в суточной дозировке 30–50 мл на протяжении 10–21 дня; лечение начиналось в течение 72 часов после развития ишемического инсульта. В пяти исследованиях для метаанализа были доступны данные исходного анализа (анализ индивидуальных данных пациентов); в четырех исследованиях использовались совокупные данные. Была заранее запланирована комбинация статистической обработки метаанализа, а методы синтеза были предварительно определены в слепом режиме. Крайним сроком поиска данных для настоящего метаанализа было 31 декабря 2016 года. Непараметрическая оценка величины эффекта в баллах по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 30-й день (или на 21-й) с применением критерия Манна — Уитни (МУ), объединение результатов девяти рандомизированных контролируемых исследований с помощью надежной процедуры суммирования *Wei-Lachin* показали превосходство Церебролизина над плацебо (МУ = 0,60, P < 0,0001, N = 1879). Среднее число больных, нуждающихся в лечении для достижения клинически значимых изменений на ранних этапах лечения, оцененных по шкале NIHSS, составило 7,7 (95% ДИ 5,2–15,0). В результате проведения дополнительного полномасштабного порядкового анализа оценки по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день у пациентов со степенью тяжести инсульта от средней до тяжелой было получено значение критерия МУ 0,61 со статистической значимостью в пользу Церебролизина (95% ДИ 0,52–0,69, P = 0,0118, N = 314). Безопасность применения препарата была сопоставима с плацебо. Наш метаанализ подтверждает предыдущие доказательства того, что Церебролизин оказывает благоприятное влияние на ранний общий неврологический дефицит у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Ключевые слова: Церебролизин; инсульт; восстановление; ранний эффект; NIHSS; метаанализ

Введение

Раннее неврологическое улучшение после острого ишемического инсульта может влиять на успешное долгосрочное функциональное восстановление. В то время как безотлагательный тромболизис стал золотым стандартом на очень ранней стадии лечения острого ишемического инсульта, последующие нейропротективные методы лечения до сих пор не получили убедительных доказательств эффективности [1]. Однако механизм действия фармакологических мультимодальных агентов, таких как Церebroлизин, не ограничивается только нейропротекцией, поскольку его основная способность заключается в модуляции эндогенного восстановления мозга после повреждения. Недавний метаанализ, сравнивающий Церebroлизин с плацебо в двух исследованиях идентичного дизайна (CARS-1 и CARS-2) [2], продемонстрировал многообещающие результаты в отношении оценки по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 21-й день ($MD = 0,59$, $P = 0,0010$; число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) = 7,1). Основная цель настоящего метаанализа заключалась в том, чтобы оценить, могут ли эти данные быть подтверждены более широким спектром рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований с использованием идентичной методологии (метод PICO — population, intervention, comparator, outcome — выборка, вмешательство, сравнение, исход: действительно ли применение от 30 до 50 мл Церebroлизина в течение по меньшей мере 1 недели для лечения острого ишемического инсульта, начатого в течение 72 часов, влияет на ранний неврологический статус). Крайним сроком поиска информационных источников было выбрано 31 декабря 2016 года.

Материалы и методы

Протокол и регистрация

Данный метаанализ был проведен в соответствии с критериями Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, PRISMA) [3]. В рамках окончательного плана статистического анализа исследования CARS-2 (2014) в слепом режиме использовались непараметрический подход и метод синтеза. Для этого метаанализа не был подготовлен отдельный протокол обзора, а метаанализ не был включен в какой-либо реестр исследований, поскольку его цель заключалась в том, чтобы проверить результаты ранее опубликованного метаанализа, касавшегося раннего положительного неврологического эффекта (CARS-1, CARS-2) [2], используя идентичную методологию.

Критерии включения

Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, завершенные клинические исследования, оценивающие эффективность Церebroлизина

в качестве дополнения к стандартной терапии ишемического инсульта, отвечали критериям включения в этот метаанализ, если Церebroлизин применяли в количестве 30–50 мл по меньшей мере 1 неделю, а лечение началось в течение 72 часов после инсульта. Не вводилось никаких ограничений касательно языка, публикации (год, тип или статус), конечных точек исследования (длительность, продолжительность наблюдения, тип оценки исходов), терапевтического вмешательства (наличие терапевтического окна, дозировка, частота, продолжительность лечения). Подходящие исследования, опубликованные только в виде резюме, не были включены в этот метаанализ. Были исключены исследования, которые не приводили данных об исходах или данных, пригодных для метаанализа, а также исследования, которые не отвечали критериям включения. Основным показателем эффективности в настоящем метаанализе служила оценка по шкале NIHSS. Эффективность оценивалась на 30-й день (или на 21-й) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПВДПН) для замещения пропущенных данных.

Источники информации

Информация была получена из электронных баз данных MEDLINE (с 1946 года по декабрь 2016 года), CENTRAL (с 1948 года по декабрь 2016 года) и Кокрановской базы данных систематических обзоров (с 1995 года по декабрь 2016 года), немецкой библиотечной коллекции DIMDI (Немецкий институт медицинской документации и информации, <https://www.dimdi.de/static/en/index.html>), которая охватывает, помимо прочего, EMBASE (база данных Excerpta Medica, с 1947 года по декабрь 2016 года), SciSearch (с 1974 года по декабрь 2016 года), Biosis Previews (с 1926 года по декабрь 2016 года), ISTP (каталог материалов конференций по научно-техническим дисциплинам) и ISSHP (каталог материалов конференций по социально-гуманитарным дисциплинам, с 1978 года по декабрь 2016 года), DARE (реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств, с 2002 года по март 2015 года) и PsycINFO (с 1966 года по декабрь 2016 года), швейцарской библиотечной коллекции ETH Bibliothek (<http://www.library.ethz.ch/en/>), охватывающей, помимо прочего, Academic OneFile (с 1980 года по июль 2015 года), Health Reference Center Academic (с 1980 года по декабрь 2016 года) и расположенную в США базу данных WorldCat (<https://www.worldcat.org/>). Чтобы дополнительно определить завершенные исследования, все ссылки, упомянутые в Кокрановском обзоре [35], были проверены, так же как и исследовательские реестры (ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>; реестр клинических исследований, связанных с инсультом, <http://www.strokecenter.org/trials/>; реестр ISRCTN, <http://www.isrctn.com/>). Была установлена связь с авторами резюме и неопубликованных, но зарегистрированных исследований для получения дополнительной информации. Кроме того, представители EVER Neuro

Pharma помогли нам определить дополнительные источники. Поиски информации производились в декабре 2016 года, при этом последний из них был выполнен 31 декабря 2016 года.

Поиск

Поиск проводился по ключевым словам «Церебролизин» и «инсульт», которые запрашивались во всех электронных поисковых системах в базах данных. Стратегия поиска для базы данных MEDLINE являлась следующей: «Церебролизин» [дополнительное понятие] или «Церебролизин» [все поля] и «инсульт» [термины медицинского предметного указателя MeSH (Medical Subject Heading)] или «инсульт» [все поля]. Фильтры не использовались.

Выбор исследований

Заглавия и сведения о периодическом издании (при наличии) отобранных записей были включены в список в виде электронной таблицы Excel и проверены двумя независимыми исследователями с целью удаления идентичных данных. Заглавия и резюме (при наличии) оставшихся записей были тщательно исследованы. Записи, не имеющие отношения к цели поиска, были исключены. Мы подготовили полные отчеты об оставшихся ссылках на публикации и воспользовались услугой профессионального перевода в тех случаях, когда данные были опубликованы не на английском языке. После изучения полных отчетов были выявлены потенциально релевантные исследования, а все связанные с ними записи были направлены на стадию извлечения данных. Выявленные в реестрах исследования с завершённым или неизвестным статусом были тщательно проверены на соответствие критериям включения, а также были подвергнуты перекрестному контролю по полученному цитированию. Поток информации представлен в онлайн-дополнении, рис. X1.

Процесс сбора данных

Этот метаанализ объединяет результаты девяти двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований с помощью формальных процедур метаанализа, основанных на индивидуальных данных пациентов (ИДП) и опубликованных сводных данных.

Исследования с индивидуальными данными пациентов:
 — Qaragozli, 2011 г. [4];
 — CASTA (Heiss и др., 2012 г.) [5];
 — CERE-LYSE-I (Lang и др., 2013 г.) [6];
 — CARS-1 (Muresanu и др., 2016 г.) [2, 7];
 — CARS-2 (Guekht, 2015 г.) [2, 8].

Исследования с опубликованными сводными данными и/или отчетами об исследованиях:

— MRI-1 [9];
 — MRI-2 [10];
 — Amiri-Nikroug и др., 2014 г. [11];
 — Хуе и др., 2016 г. (индивидуальные данные пациентов предоставлены авторами для включения данных выбывших из исследования пациентов) [12].

Анализ первой линии представлял собой сопоставление данных всех исследований посредством смешанного метааналитического подхода [13], объединяющего результаты повторного анализа ИДП, а также сводных данных из публикаций и/или отчетов об исследованиях. Что касается одного многоцентрового международного исследования (MRI-1) [9], в российском научном журнале были опубликованы только данные из российских исследовательских центров. Для проведения настоящего метаанализа были включены все данные исследовательских центров, охватывающие сводные данные из отчета интегрированного клинического исследования. Что касается исследования Хуе, 2016 г. [12], авторами были предоставлены необработанные данные выбывших из исследования пациентов, для того чтобы позволить нам провести анализ ПВДПН. Помимо источников, перечисленных выше, никакие другие дополнительные данные не были предоставлены авторами резюме или неопубликованных, но зарегистрированных исследований. Обзор процесса извлечения данных также представлен в онлайн-дополнении, табл. X2.

Статистический анализ

Статистическая методология непараметрического метаанализа

Предварительно запланированной непараметрической процедурой был широко известный надежный тест Вилкоксона — Манна — Уитни (ВМУ) [14–17]. Показатель величины эффекта, связанный с тестом ВМУ, который является показателем превосходства теста Манна — Уитни (МУ), — высоконадежный показатель величины эффекта с минимальными допущениями, представляет собой золотой стандарт в полномасштабном порядковом анализе [18–22].

Технически МУ выражается следующим образом: $[P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)]$. Общепринятыми эталонными значениями для показателя величины эффекта МУ являются следующие [23, 24]: 0,29 — исследуемый препарат значительно уступает препарату сравнения; 0,36 — исследуемый препарат умеренно уступает препарату сравнения; 0,44 — исследуемый препарат незначительно уступает препарату сравнения; 0,50 — исследуемый препарат и препарат сравнения сопоставимы; 0,56 — исследуемый препарат незначительно превосходит препарат сравнения; 0,64 — исследуемый препарат умеренно превосходит препарат сравнения и 0,71 — исследуемый препарат значительно превосходит препарат сравнения.

Обработка исходных результатов оценки по шкалам

Исходным показателем результатов лечения, приведенным во всех девяти выбранных исследованиях, являлась оценка по шкале NIHSS на 30-й день (или на 21-й) [25]. Было оценено, как изменились баллы по шкале NIHSS в сравнении с исходным уровнем

ко дню 30 (или 21) с помощью надежного показателя величины эффекта МУ [19]. Более подробная информация об обработке данных приведена в онлайн-дополнении, табл. X3.

Анализ вторичной конечной точки, балла по модифицированной шкале Рэнкина (мШР), был выполнен для оценки долгосрочного результата (день 90). Анализ был основан на окончательных изменениях показателя исходного уровня (предварительно запланированный непараметрический анализ), а также на окончательной оценке по шкале Рэнкина с поправкой на тяжесть состояния на исходном уровне в соответствии с оценкой по шкале NIHSS (анализ параметрической чувствительности).

Смертельные исходы и случаи развития у пациентов как минимум одного нежелательного явления, возникшего в ходе лечения (НЯВЛ), и как минимум одного серьезного нежелательного явления, возникшего в ходе лечения (СНЯВЛ), были проанализированы на основе отношения шансов (ОШ). В случае отсутствия событий в одной из групп лечения было рассчитано отношение шансов по методу Пето [26]. В двух исследованиях информации о СНЯВЛ не было [4, 11]; в одном исследовании информация о НЯВЛ приведена не была [11]. Эти исследования были исключены из соответствующего анализа.

Для сравнения с опубликованными результатами меры по обеспечению безопасности дополнительно анализировались на основе отношения рисков (ОР).

Частота отсутствия оценки по шкале NIHSS по сравнению с рандомизированными участниками была ниже 10 % в восьми из девяти исследований, что отвечало критериям исследований класса I. Для пяти исследований с ИДП [2, 4–8] и для одного исследования со сводными данными [12] замена отсутствующих значений выполнялась с помощью метода ПВДПН (в случае с исследованием Хие, 2016 г., авторы предоставили запрашиваемые исходные данные для того, чтобы позволить провести ПВДПН). В трех исследованиях были доступны только данные наблюдений (ДН) для оценки по шкале NIHSS [9–11]; однако недостающие показатели были хорошо сопоставимы между Церебролизином и плацебо (7/67 против 8/66).

Оценка по основной неврологической шкале (NIHSS) была проведена на 30-й день (или на 21-й) для проверки результатов предыдущего метаанализа ранних неврологических улучшений [2]. Эта временная точка также позволила включить максимально возможное количество РКИ при наличии оценки по шкале NIHSS (9/9). Конечная степень общей инвалидизации была оценена в качестве вторичной конечной точки с помощью балла по мШР на 90-й день.

Во всех исследованиях ИТТ-выборка была определена как выборка для первичного анализа в исходных планах исследования (либо с использованием ПВДПН, либо с помощью подстановки отсутствующих значений ДН). Таким образом, исходная ИТТ-выборка также использовалась в качестве основной выборки пациентов для формальных метаанализов.

Метод синтеза

Предварительно спланированным методом синтеза для обработки основных показателей величины эффекта МУ [18–22] и разницы рисков (РР) был тест стохастического упорядочения Wei-Lachin (одномерный анализ), максимин-эффективный робастный тест (МЭРТ) [28, 29], который обеспечивает комбинированную оценку МУ и проверку общего эффекта лечения из ансамбля независимых исследований.

Более подробная информация о методах синтеза приведена в онлайн-дополнении, табл. X4.

Результаты

Выбор исследования

Из исходного набора идентифицированных записей, полученных с помощью поиска по базам данных ($n = 993$) и из других источников ($n = 56$), были исключены повторяющиеся записи, в результате чего в общей сложности осталась 481 запись. Из них 421 запись была исключена, поскольку они ссылались на обзоры ($n = 134$) или метаанализы ($n = 4$), экспериментальные исследования ($n = 115$), исследования, не связанные с Церебролизином ($n = 20$) или ишемическим инсультом ($n = 67$), неинтервенционные исследования ($n = 3$), исследования отдельного случая заболевания ($n = 1$) или открытые исследования ($n = 63$). Было исключено 11 записей, которые охватывали одно исследование с отсутствием контроля с помощью плацебо, девять исследований, опубликованных только в виде резюме, и одну статью для энциклопедии. Кроме того, три записи, полученные из реестров исследований, были исключены, поскольку одно из этих исследований так и не было начато в соответствии с информацией, полученной от исследователя, а результаты двух завершённых исследований не были предоставлены. Остальные 60 записей охватывали 30 полнотекстовых статей, из которых 14 статей были исключены, поскольку они не приводили пригодные для использования данные ($n = 9$) или ссылались на исследования, которые не соответствовали критериям включения ($n = 5$) с точки зрения начала лечения или дозировки. Оставшиеся 16 полнотекстовых статей касались в общей сложности 9 отдельных клинических исследований, которые были включены в этот метаанализ (подробную блок-схему выбора исследований см. в онлайн-дополнении, рис. X1).

Характеристика исследований

Характеристика исследований, включенных в метаанализ, приведена в табл. 1. Все исследования имели проспективный, рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый дизайн. В них был приведен анализ данных 1879 пациентов обоих полов в возрасте 18–88 лет; количество пациентов в отдельных исследованиях варьировало от 40 до 1070. Во всех девяти исследованиях приводились оценки по шкале NIHSS на 30-й день (или на 21-й). Качество исследований оценивалось независимо двумя членами методологической группы IDV (Анализ данных и планирование

Таблица 1. Обзор включенных исследований, оценивающих клиническую эффективность применения Церебролизина при остром ишемическом инсульте

Источник	Общее к-во рандом. пациентов ^c	Применение Церебролизина	Препарат сравнения	Начало лечения	Первичная конечная точка	Страны	Исходный балл по шкале NIHSS
MRI-1	N = 60	10 или 50 мл/день в течение 10 дней + 100 мг АСК/день в течение 10 дней + 250 мг АСК/день в течение 90 дней + пентоксифиллин (день 1–21: 300 мг, день 22–90: 800 мг/день)	Плацебо (0,9% физиологический раствор)	В течение 12 часов	Объем инфаркта по данным МРТ на 30-й день	Россия, Румыния	13,1 ^{a, d} 12,6 ^a
MRI-2 (Шамалов и др., 2010 г.)	N = 47	50 мл/день в течение 10 дней + 100 мг АСК/день в течение 10 дней	Плацебо (0,9% физиологический раствор)	В течение 12 часов	Объем инфаркта по данным МРТ на 30-й день	Россия	7,7 ^a 8,6 ^a
Qaragozli, 2011 г.	N = 100	День 1–7: 30 мл/день Неделя 2–4: 10 мл/день, 5 дней/неделя + базовая терапия	Плацебо (0,9% физиологический раствор)	В течение 18 часов	Балл по шкале NIHSS на 30-й день	Иран	9,1 ^a 11,1 ^a
CASTA (Heiss и др., 2012 г.)	N = 1070	Церебролизин 30 мл/день в течение 10 дней + 100 мг АСК/день в течение 90 дней	Плацебо (0,9% физиологический раствор)	В течение 12 часов	Совокупная оценка по шкалам NIHSS, мШП и по ИБ на 90-й день	Китай, Гонконг, Южная Корея, Мьянма	9 ^b 9 ^b
CERE-LYSE-I (Lang и др., 2012 г.)	N = 119	Церебролизин 30 мл/день в течение 10 дней	Плацебо (0,9% физиологический раствор)	Сразу после инфузии рт-АП	Оценка по мШП на 90-й день	Австрия, Хорватия, Чехия, Словакия, Словения	12,3 ^a 11,0 ^a
		+ рт-АП в течение 60 мин		В течение 3 часов			
Amiri-Nikpour и др., 2014 г.	N = 46	Церебролизин 30 мл/день в течение 10 дней + 100 мг АСК	Плацебо	В течение 6–24 часов	Балл по шкале NIHSS на день 30, 60, 90	Иран	14 ^b 14 ^b
CARS-1 (Muresanu и др., 2016 г.)	N = 208	Церебролизин 30 мл/день в течение 21 дня + базовая терапия	Плацебо	В течение 24–72 часов	Балл по шкале ARAT на 90-й день	Румыния, Украина, Польша	9,1 ^a 9,2 ^a
CARS-2 (Guekht, 2015 г.)	N = 240	Церебролизин 30 мл/день в течение 21 дня	Плацебо	В течение 24–72 часов	Балл по шкале ARAT на 90-й день	Россия	7,5 ^a 6,8 ^a
Хуе и др., 2016 г.	N = 84	Церебролизин 30 мл/день в течение 10 дней + базовая терапия	Плацебо н-БФ	В течение 12 часов	Балл по шкале NIHSS и по ИБ на 30-й день	Китай	13,3 ^a 12,7 ^a

Примечания: ^a – средние значения (Церебролизин в сравнении с плацебо); ^b – медианные значения (Церебролизин в сравнении с плацебо); ^c – все рандомизированные группы; ^d – группа пациентов, которые получали 50 мл

исследования (Data Analysis and Study Planning) IDV, Крайллин, Германия), которые всем исследованиям присвоили оценку ≥ 3 по шкале Джада. Разногласия были разрешены путем консенсуса. Были подтверждены основные критерии включения: ишемический инсульт полушарий головного мозга в бассейне средней мозговой артерии или артериальных ветвей внутренней сонной артерии. В большей части этих исследований инсульт имел степень тяжести от умеренной до средне-тяжелой, а лечение Церебролизином было начато в течение 12 часов после инсульта. Оценка риска систематической ошибки, связанной с выбыванием участников (см. онлайн-дополнение, табл. X5), была выполнена с использованием всех доступных данных (публикации, отчеты о клинических исследованиях, индивидуальные файлы данных пациентов, отзывы, полученные от авторов). Оценка систематической ошибки, связанной с выбыванием участников, основывалась на основной временной точке данного метаанализа (21-й или 30-й день), а не на более поздних визитах последующего наблюдения. В некоторых исследованиях было недостаточно информации, позволяющей судить о всех рисках появления систематической ошибки, связанной с выбыванием участников. Поскольку для оценки надежности основного параметра исхода лечения (шкала NIHSS) этого метаанализа было предпринято несколько статистических подходов, ни одно из этих исследований не было исключено.

Результаты отдельных исследований

Определение величины эффектов отдельных исследований производилось во всех метаанализах с использованием соответствующих доверительных интервалов, значений p и размеров выборок обеих групп, представленных в соответствующей форест-диаграмме.

Показатели эффективности

Основной критерий эффективности: оценка по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США

Первичный анализ оценок по шкале NIHSS на 30-й день (или на 21-й), основанный на девяти РКИ, продемонстрировал более чем незначительное превосходство Церебролизина над плацебо (МУ 0,60; 95% ДИ 0,56–0,64; рис. 1). Общий результат оценки по показателю величины эффекта Манна — Уитни был статистически значимым ($P < 0,0001$, $N = 1879$; процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ)). Отдельные величины эффекта продемонстрировали превосходство Церебролизина от более чем незначительного до среднего в семи из девяти РКИ с автономной статистической значимостью в четырех отдельных исследованиях.

Клиническая значимость была оценена с использованием исходного определения НИИРИ [30] (изменение оценки по шкале NIHSS по крайней мере на 4 балла или исчезновение симптомов). Результат соответствующего метаанализа на основе ОШ на 30-й день

(или на 21-й) был статистически значимым в пользу Церебролизина ($P_{\text{Фиксированный эффект}} = 0,03$, $P_{\text{Случайные эффекты}} = 0,04$, см. онлайн-дополнение, рис. X2). Совокупный уровень разницы, относящийся к клинически значимым изменениям оценки по шкале NIHSS, составил 12,9 % в пользу Церебролизина (95% ДИ 6,7–19,2 %, см. онлайн-дополнение, рис. X3). Совокупное число больных, нуждающихся в лечении для достижения клинически значимых изменений, на ранних этапах лечения, оцененных по шкале NIHSS, составило 7,7 (95% ДИ 5,2–15,0).

Долгосрочные результаты в выборке пациентов со средней степенью тяжести инсульта

Конечная общая инвалидизация была оценена с помощью мШР на 90-й день. Из-за гетерогенности исходных уровней включенных исследований и из-за ожидаемых эффектов минимального уровня в исследованиях, в которых участвовали пациенты с инсультом очень легкой степени тяжести, проводился долгосрочный анализ клинически значимой выборки пациентов со среднетяжелой степенью тяжести инсульта с исходным баллом по шкале NIHSS больше 12 (предварительно определенная подгруппа исследования CASTA) [5]. Предварительно запланированный непараметрический полномасштабный порядковый анализ оценок по мШР на 90-й день был выполнен в трех исследованиях с $N \geq 10$ в этой подгруппе и продемонстрировал в результате статистически значимое превосходство Церебролизина (МУ 0,61, 95% ДИ 0,52–0,69, $P = 0,01$, $N = 314$; процедура суммирования Wei-Lachin; рис. 2). В результате анализа параметрической чувствительности, основанного на ковариационных анализах (ANCOVA), с исходными оценками по шкале NIHSS в качестве ковариаты, была получена скорректированная средняя разница оценки по мШР, составившая 0,39 в пользу Церебролизина, как в соответствии с моделью фиксированного эффекта, так и в соответствии с моделью случайных эффектов, с $P = 0,02$ и 95% ДИ 0,06–0,71 ($P = 0$ %; рис. 3). Результаты параметрического и непараметрического подхода хорошо сопоставимы, что указывает на надежность оценки с помощью мШР. Следует отметить, что все включенные исследования были оценены с помощью ИДП, что считается золотым стандартом для синтеза доказательств в клинических исследованиях [13].

Безопасность и переносимость

Смертность оценивалась с помощью ОШ. Совокупное ОШ смертельных исходов по любым причинам показало небольшое превосходство Церебролизина, статистически незначимое (ОШ = 0,81, $P = 0,39$, рис. 4). Из-за низких показателей смертности (< 10 %) дополнительно рассчитанное ОР было близко к ОШ (комбинированное ОР = 0,83, $P = 0,38$, см. онлайн-дополнение, рис. X7).

Приближенное объединение данных по смертельным исходам во всех исследованиях показало в целом

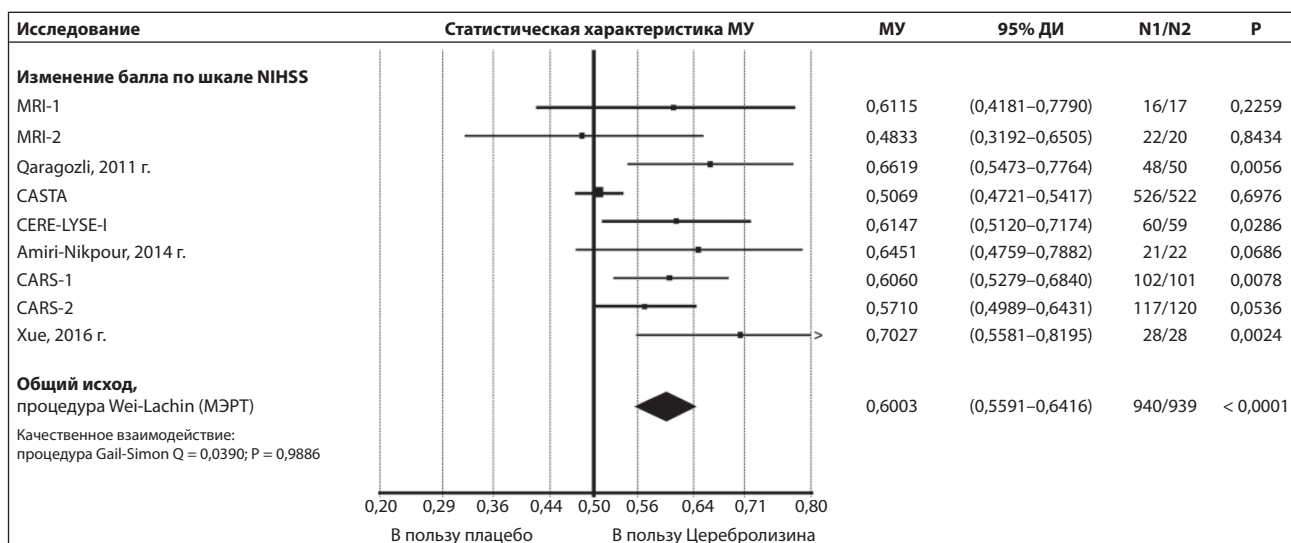


Рисунок 1. Метаанализ изменений оценки по шкале NIHSS по сравнению с исходным уровнем. Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо на день 30 (или 21) в ИТТ-выборке; ПВДПН. Процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ), величина эффекта: критерий Манна – Уитни (МУ)

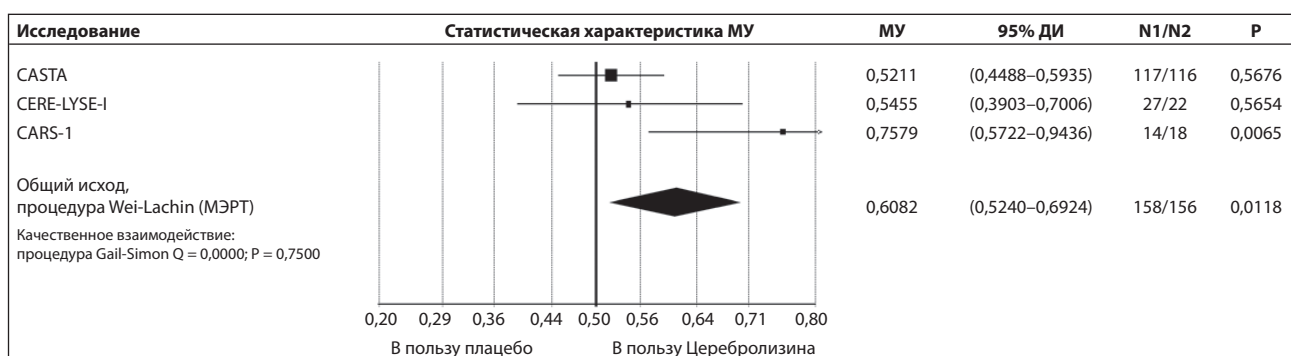


Рисунок 2. Метаанализ оценки по мШР на день 90 у пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS > 12. Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо в ИТТ-выборке; ПВДПН. Процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ), величина эффекта: критерий Манна – Уитни (МУ)

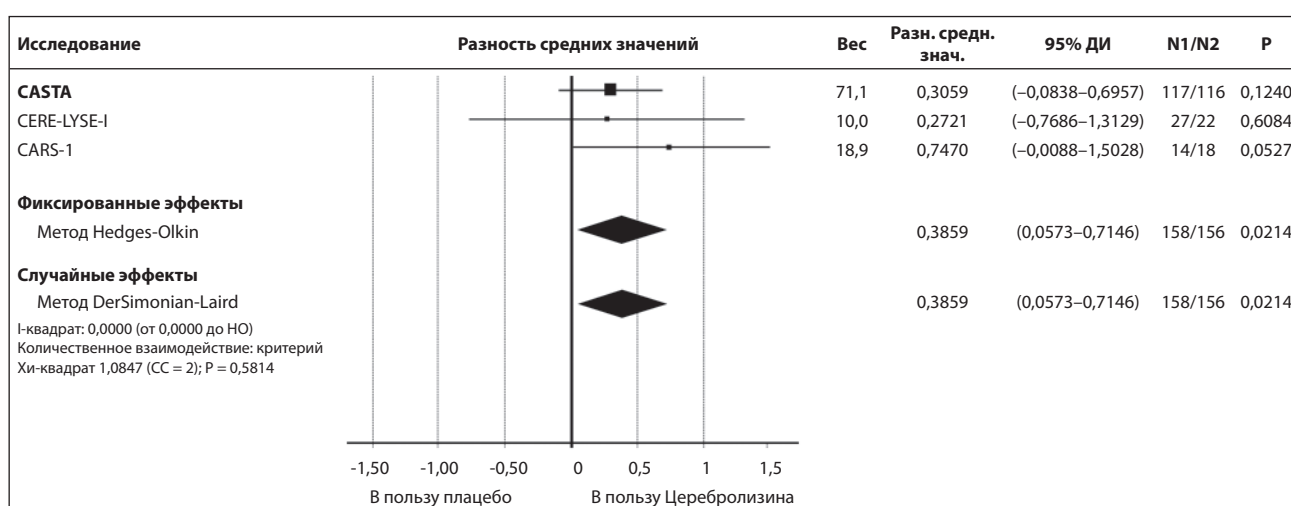


Рисунок 3. Метаанализ оценки по мШР на день 90 у пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS > 12. Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо в ИТТ-выборке; ПВДПН. Ковариационный анализ. Классический анализ фиксированного эффекта и случайных эффектов, величина эффекта: разность средних значений

Примечание: НО – не определено; СС – степени свободы.

39 смертельных исходов среди 958 пациентов, получавших Церебролизин (4,1 %), по сравнению с 49 смертельными исходами среди 968 пациентов, получавших плацебо (5,1 %).

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 75 из 885 пациентов, получавших Церебролизин (8,5 %), и у 72 из 895 пациентов, получавших плацебо (8,1 %). В двух исследованиях информации о СНЯ не было [4, 11]. Совокупное ОШ формального метаанализа демонстрирует лишь незначительные различия (ОШ = 1,08, $P = 0,7$, рис. 5). Кроме того, ОР

серьезных нежелательных явлений близко к равенству (ОР = 1,04, $P_{\text{Фиксированный эффект}} = 0,80$, $P_{\text{Случайные эффекты}} = 0,82$, онлайн-дополнение, рис. X8).

По меньшей мере одно нежелательное явление было зарегистрировано у 435 из 935 пациентов в группе Церебролизина (46,5 %) и у 438 из 945 пациентов в группе плацебо (46,3 %). В одном исследовании не было информации о нежелательных явлениях [11]. В результате формального метаанализа было получено значение совокупного ОШ_{Фиксированный эффект}, равное 1,02, и ОШ_{Случайные эффекты}, равное 0,99, которые, таким образом, демонстриру-

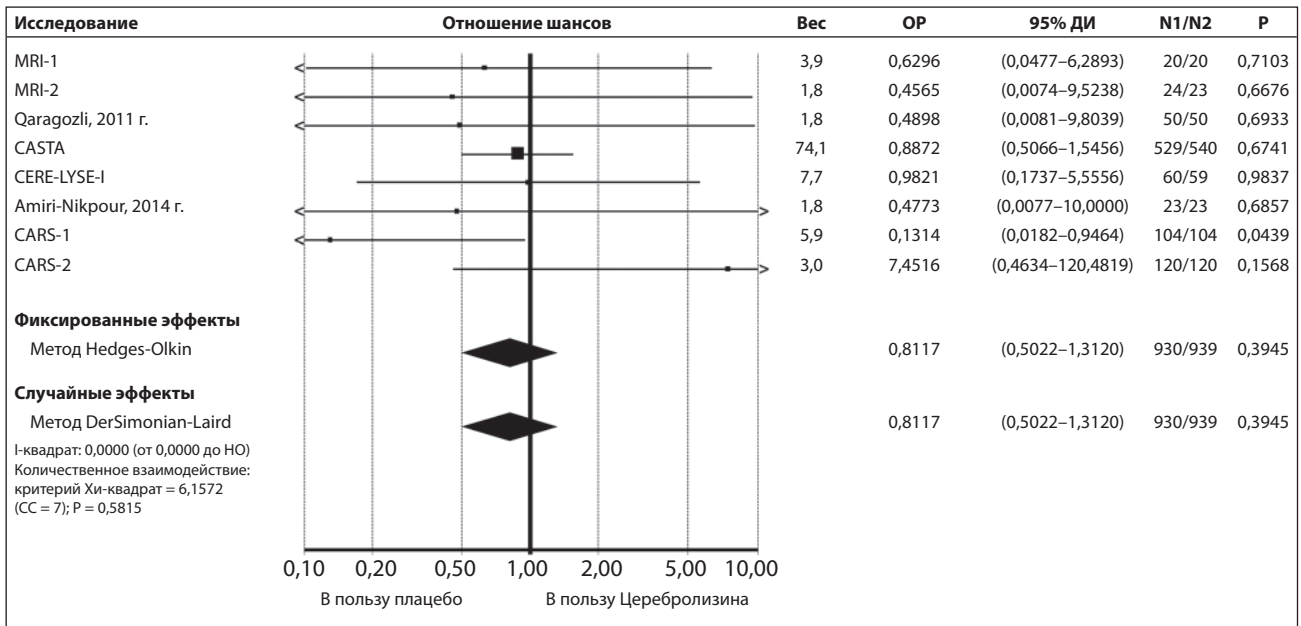


Рисунок 4. Смертельные исходы (по любым причинам). Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо в выборке для оценки безопасности. Классический анализ фиксированных эффектов и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

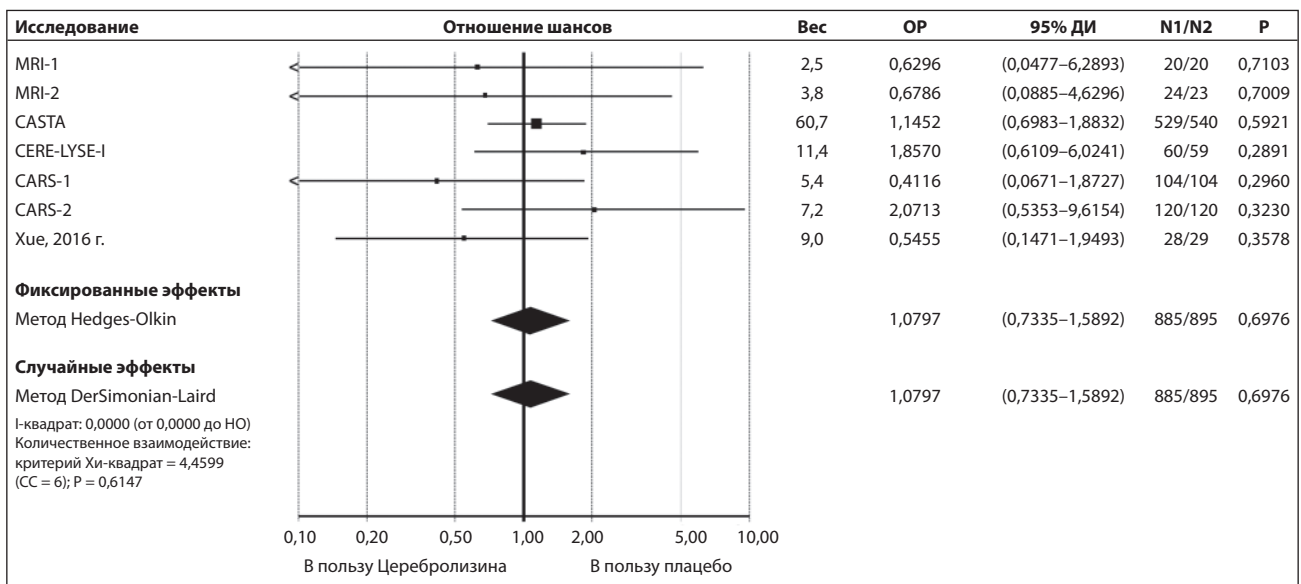


Рисунок 5. Пациенты с как минимум одним серьезным нежелательным явлением (СНЯВЛ). Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо в выборке для оценки безопасности. Классический анализ фиксированных и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

ют варьирование около отметки равенства (рис. 6). Соответствующие отношения рисков составляли 0,96 для фиксированного эффекта и 0,98 для случайных эффектов ($P_{\text{Фиксированный эффект}} = 0,28$, $P_{\text{Случайные эффекты}} = 0,68$, онлайн-дополнение, рис. X9).

В целом показатели безопасности отражают ожидаемый уровень безопасности и переносимости препарата пациентами после острого ишемического инсульта. При незначительном превосходстве в плане уровня смертности (ОШ = 0,81; рис. 4) и несущественных различиях в отношении НЯВЛ и СНЯВЛ (ОШ = 1,02/0,99, рис. 6; ОШ = 1,08, рис. 5) Церебролизин можно считать хорошо переносимым и сопоставимым с плацебо. Значения P для всех сравнений ОШ составили $> 0,3$, независимо от выбранной модели.

Анализ чувствительности

В дополнение к заранее определенной процедуре суммирования Wei-Lachin, которая является сравнительно надежной в отношении гетерогенности включенных исследований, классические модели фиксированных и случайных эффектов были рассчитаны в рамках анализов чувствительности. Полученные результаты хорошо сопоставимы с результатами основного анализа, повторно демонстрируя статистически значимое превосходство Церебролизина над плацебо (фиксированные эффекты: МУ 0,55; 95% ДИ 0,53–0,58; $P = 0,0001$; случайные эффекты: МУ 0,59; 95% ДИ 0,54–0,64; $P = 0,0005$; $I^2 = 0,62$; онлайн-дополнение, рис. X4).

Анализ с последовательным исключением одного наблюдения — важный инструмент для проверки надежности результатов. Применяя этот метод, каждое исследование последовательно исключается из основного анализа, в результате чего получается такое же количество

метаанализов, как и включенных исследований. Все девять анализов с последовательным исключением одного наблюдения оценок по шкале NIHSS оказались статистически значимыми. Это относится не только к анализу первой линии (процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ); онлайн-дополнение, рис. X5, левая панель), но также применимо к соответствующим анализам чувствительности с помощью классических моделей фиксированных и случайных эффектов (все значения $P_{\text{Исключение одного наблюдения}} < 0,05$; онлайн-дополнение, рис. X5, правая панель). Это веский признак общей надежности результатов.

Обсуждение

Наш метаанализ охватил в общей сложности данные 1879 пациентов и показал превосходство Церебролизина над плацебо как в отношении уменьшения неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS, так и в плане улучшения функционального исхода, оцененного посредством мШР.

Важность определения тяжести состояния на исходном уровне для аналитической чувствительности исследований инсульта и для прогнозирования результатов лечения пациента после инсульта была подчеркнута многими исследователями [31–33]. DeGraba и др. [33] обнаружили, что 45 % (40/88) пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS < 8 возвращались к нормальному функциональному состоянию в течение 48 ч, тогда как только у 2,4 % (1/41) пациентов с баллом по шкале NIHSS ≥ 8 осмотр показал возврат к нормальному функциональному состоянию в течение этого периода. Эти легкие случаи быстрого функционального восстановления могут вызывать существенные эффекты минимального уровня, предотвращая выявление групповых различий в клинических исследованиях.

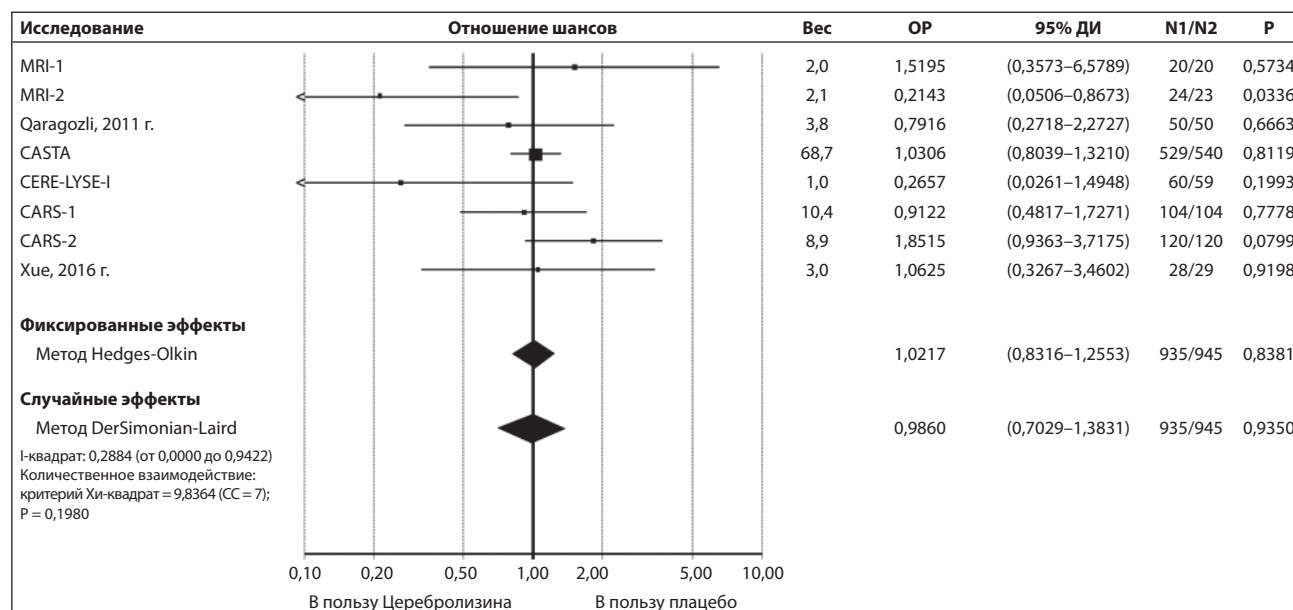


Рисунок 6. Пациенты с как минимум одним нежелательным явлением (НЯВЛ). Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) с плацебо в выборке для оценки безопасности. Классический анализ фиксированных и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

На уровне отдельного исследования этот вопрос уже рассматривался в нескольких публикациях по Церебролизину [5, 8].

Чтобы оценить влияние исходной степени тяжести инсульта на наблюдаемые величины эффектов на основе более широкой группы исследований, был проведен метаанализ, сравнивающий группу исследований с самыми высокими исходными баллами по шкале NIHSS с группой исследований с самыми низкими исходными баллами по шкале NIHSS (каждая группа включала в себя четыре исследования; исследование с показателями как раз посередине, Qaragozli, 2011 г. [4], с общим средним значением балла по шкале NIHSS 10, было исключено, чтобы избежать произвольного отсечения). На рис. 7 показаны результаты, полученные в двух группах с разной степенью тяжести инсульта.

Как показано на рис. 7, совокупная величина эффекта для группы с более легким течением составила 0,54 (А), тогда как величина эффекта для группы с более тяжелым течением составила 0,64 (В), таким образом, отображая существенно более сильный эффект лечения в группе с более тяжелым течением (см. также результаты классического метаанализа с МУ_{Фиксированный эффект} 0,53/МУ_{Случайные эффекты} 0,55 и $P = 54\%$ в «легкой» группе по сравнению с МУ_{Фиксированный эффект} 0,64/МУ_{Случайные эффекты}

0,64 и $P = 0\%$ в «тяжелой» группе, см. онлайн-дополнение, рис. X6).

Более слабые эффекты в группе с низкой исходной степенью тяжести инсульта хорошо объясняются эффектами минимального уровня по причине более легкого инсульта. Интересно отметить, что все четыре исследования с более тяжелыми пациентами продемонстрировали больший эффект, чем любое из исследований с преимущественно более легкими случаями. Этот последовательный вывод подтверждает результаты DeGraba и др. [33] и других исследований о важности оценки по шкале NIHSS на исходном уровне для адекватной разработки будущих исследований инсульта.

Установлено положительное соотношение польза/риск при лечении Церебролизином со статистически значимым превосходством над плацебо в отношении исхода инсульта, а профиль безопасности Церебролизина сопоставим с плацебо с тенденцией к снижению смертности (КР 0,83).

Предыдущий метаанализ применения Церебролизина при остром ишемическом инсульте [34] был основан только на смертности в качестве первичной конечной точки эффективности. Однако при общем уровне смертности ниже 10% в обеих группах этот подход не обладает достаточной чувствительностью

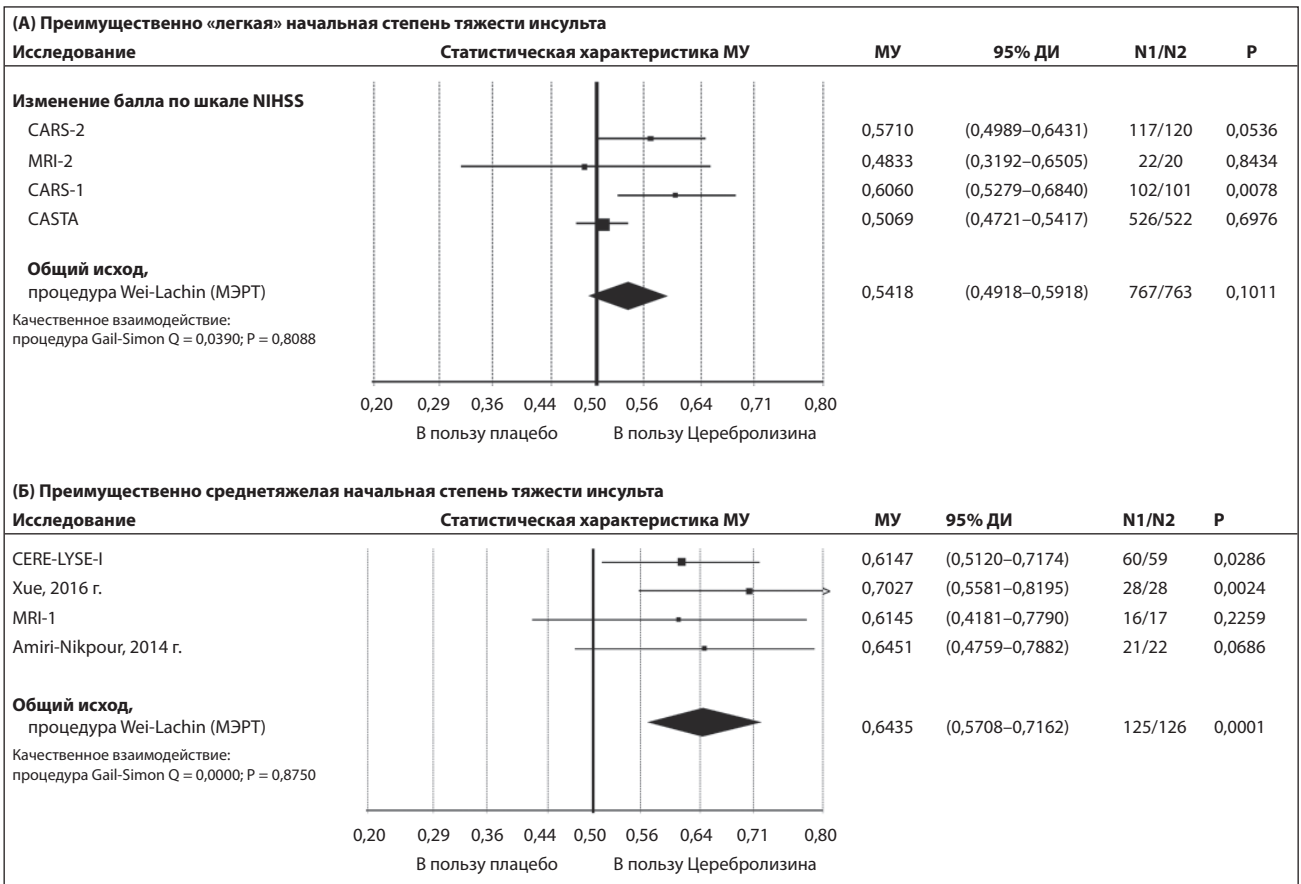


Рисунок 7. Метаанализ ранних изменений оценки по шкале NIHSS у пациентов с преимущественно легкой (А) и среднетяжелой степенью инсульта (Б). Сравнение применения Церебролизина (30 мл/день) на день 30 (или 21); ИТТ; ПВДПН. Процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ), величина эффекта: критерий Манна – Уитни (МУ)

анализа, тогда как другие клинические исходы не были вовлечены в анализ. Вывод авторов о том, что результаты не демонстрируют клинических преимуществ Церебролизина в лечении острого ишемического инсульта, может считаться преувеличенным, так как в этом метаанализе пренебрегали исходами более 90 % выживших (в большинстве случаев это были пациенты со степенью тяжести инсульта от легкой до умеренной со средним баллом по шкале NIHSS на исходном уровне ниже 12). Кроме того, что касается смертельных случаев, в одной из публикаций были взяты недопустимые значения: исследование Скворцовой, 2004 г. [9], было ошибочно оценено рецензентами как исследование с семью смертельными исходами в комбинированных группах, получавших Церебролизин по 10 и 50 мл, хотя сообщалось только о пяти случаях смерти. Также из публикаций [35] были взяты неверные значения, касающиеся серьезных нежелательных явлений, которые между тем были исправлены авторами [34]. Ретроспективный анализ тех же авторов, связанный с серьезными нежелательными явлениями, не являющимися фатальными, основанный на трех исследованиях, привел к выводу о существовании доказательной базы среднего качества относительно возрастания количества СНЯ, не являющихся фатальными, при применении Церебролизина, что не может быть подтверждено с помощью настоящего, более масштабного анализа исследований (все из которых характеризуются $P > 0,1$ с применением тех же процедур, которые использовали авторы обзора, см. онлайн-дополнение, рис. X10).

Еще один недавний метаанализ, результатом которого является вывод об отсутствии существенной эффективности препарата в отношении неврологического функционального восстановления, был основан на дихотомизации оценок по шкалам мШР, NIHSS и оценке по BI на 90-й день, то есть не опирался на полные шкалы результатов лечения [36]. Как подчеркивают ведущие исследователи и методисты, дихотомизация полной шкалы чревата потерей мощности и произвольным выбором времени окончания сбора данных [22, 37, 38], что позволяет выдвигать лишь ограниченные утверждения, касающиеся эффективности лечения. Приведенные метаанализы включали только три исследования. Обоснованность дихотомированных результатов оценки по шкале NIHSS была ограничена высокой гетерогенностью ($I^2 = 87\%$) и низкой точностью выбранной модели случайных эффектов [39–41] (следует отметить, что такое же ограничение относится к другому недавнему метаанализу [42], объединяющему только два, максимум три исследования с помощью моделей случайных эффектов).

Авторы признали, что во всех включенных исследованиях продемонстрировано ускоренное восстановление на ранних сроках оценивания, и предположили, что неожиданно легкая степень тяжести состояния пациентов в этих исследованиях может быть основной причиной неубедительных результатов. Фактически это

утверждение подтверждается настоящим более крупным, полномасштабным метаанализом, основанным на оценке по шкале NIHSS, который предоставляет убедительные данные об ускоренном восстановлении на ранних сроках (рис. 1), демонстрируя маскировку эффектов лечения у пациентов с легкой степенью инсульта (рис. 7А в сравнении с Б).

Сильные стороны

Убедительная сильная сторона данного метаанализа — это однородность и последовательное преимущество Церебролизина в раннем восстановлении неврологической функции. Согласно четырем отдельным исследованиям со статистически значимыми результатами и объединенным общим $P < 0,0001$, основанным на данных 1879 включенных пациентов, существуют убедительные доказательства ранних положительных клинических эффектов Церебролизина. Еще одна сильная сторона — это самое большое количество включенных исследований Церебролизина до настоящего времени, а также использование индивидуальных данных пациентов, полученных в рамках большинства исследований (анализ ИДП). Все анализы чувствительности подтвердили основной результат, а анализ с последовательным исключением одного наблюдения продемонстрировал надежность положительных результатов, полученных в процессе анализа.

Ограничения

Существовала большая неоднородность исследований в отношении исходной степени тяжести инсульта: медианы баллов по шкале NIHSS в исследованиях составляли от 7 до 14. Таким образом, включались исследования с очень небольшой чувствительностью анализа по отношению к долгосрочным результатам. Хотя чувствительность анализа была достаточной для оценки раннего эффекта, исследования с довольно легкими случаями не продемонстрировали функциональной пользы на 90-й день. Другим ограничением является неполная информация о проведении некоторых включенных исследований. Анализ систематических ошибок, связанных с публикацией положительных результатов исследований, не показал тенденции к переоценке *положительных* результатов; однако исследование CASTA было идентифицировано как *отрицательный* статистический выброс на воронкообразной диаграмме. Пациент-ориентированные результаты были недоступны в большинстве исследований инсульта, для будущих исследований рекомендовано включение более узких критериев исхода, таких как когнитивное функционирование, качество жизни, связанное со здоровьем, или участие в социальной жизни. То же самое относится к включению длительного наблюдения (6 месяцев, 1 год).

Краткое изложение

Недавний метаанализ двух исследований по применению Церебролизина после острого ишемического инсульта продемонстрировал существенные положительные результаты в отношении раннего

неврологического восстановления [2]. В текущем метаанализе приведено:

— определение непараметрического показателя величины эффекта Манна — Уитни (МУ) при оценке по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 30-й день (или на 21-й), объединение результатов девяти РКИ показало превосходство Церebroлизина над плацебо (МУ = 0,60, $P < 0,0001$, $N = 1879$).

Наиболее сильное влияние наблюдалось в исследованиях с высокой степенью тяжести инсульта на исходном уровне, выраженной в баллах по шкале NIHSS (МУ = 0,64; $P = 0,0001$).

— совокупное число пациентов, которые нуждаются в лечении для достижения клинически значимых изменений на ранних этапах лечения, оцененных по шкале NIHSS, составило 7,7 (95% ДИ 5,2–15,0).

— в результате предварительно запланированного полномасштабного порядкового анализа оценки по мШР на 90-й день в отношении пациентов со степенью тяжести инсульта от средней до тяжелой было получено значение критерия МУ 0,61 со статистической значимостью в пользу Церebroлизина (95% ДИ 0,52–0,69, $P = 0,0118$, $N = 314$; процедура суммирования Wei-Lachin (МЭРТ)).

— все анализы чувствительности подтвердили результаты первой линии.

Что касается аспектов безопасности, то безопасность применения Церebroлизина была хорошо сопоставима с плацебо, с тенденцией к снижению смертности (КР = 0,83). Что касается НЯВЛ и СНЯВЛ, то были обнаружены только несущественные групповые различия (все результаты характеризуются $P > 0,1$). Приблизительное общее количество пациентов с нежелательными явлениями составило 39 в сравнении с 49 смертельными исходами, 75 в сравнении с 72 случаями СНЯ, 435 в сравнении с 438 случаями НЯ. В целом Церebroлизин демонстрирует благоприятное соотношение польза/риск, представляя перспективный вариант раннего лечения острого ишемического инсульта. Также необходимы дальнейшие клинические исследования для получения достаточных доказательств эффективности препарата после выписки (день 90-й) и в рамках более длительных, повторных циклов лечения.

Выводы

Наш метаанализ подтверждает предыдущее доказательство того, что Церebroлизин оказывает благоприятное влияние при раннем общем неврологическом дефиците у пациентов с острым ишемическим инсультом. Более того, наши результаты показали клинически значимое и существенное улучшение функционального исхода на 90-й день на основе оценки по мШР в группе со степенью тяжести инсульта от средней до тяжелой.

Свободный доступ. Данная статья размещается на условиях Международной лицензии Creative Commons

Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), в соответствии с которой разрешено неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе информации при предоставлении соответствующей ссылки на автора(-ов), первоначальный источник и условия лицензии Creative Commons, а также указания, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Grupke S., Hall J., Dobbs M., Bix G.J., Fraser J.F. *Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview // Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015; 129: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.013>
2. Guekht A. et al. *Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials // Neurol. Sci.* 2017; 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>.
3. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
4. Gharagozli K., Harandi A.A., Houshmand S., Akbari N., Muresanu D.F., Vester J., Winter S., Moessler H. *Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial // J. Med Life.* 2017; 10(3): 153-160.
5. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. *Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia // Stroke.* 2012; 43(3): 630-636. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537>
6. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. *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(2): 95-104. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x>
7. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Guekht A. *Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial // Stroke.* 2016; 47(1): 151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
8. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.336>
9. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdorovookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikhiatrov.* 2003; (Suppl 11): 51-55.
10. Shamalov N.A., Stakhovskaia L.V., Burenchev D.V., Kichuk I.V., Tvorogova T.V., Botsina A.I. et al. *The effect of cerebro-*

- lysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov.* 2010; 110(12 Pt 2): 34-7.
11. Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 2299.
 12. Xue L.X., Zhang T., Zhao Y.W., Geng Z., Chen J.J., Chen H. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke // *Exp. Ther. Med.* 2016; 11(5): 2015-2020. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3139>
 13. Riley R.D., Lambert P.C., Staessen J.A., Wang J., Gueyfier F., Thijs L., Bouillon-Buonafina F. Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data // *Stat. Med.* 2008; 27(11): 1870-1893. <https://doi.org/10.1002/sim.3165>
 14. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods // *Biom Bull.* 1945; 1(6): 80-83. <https://doi.org/10.2307/3001968>
 15. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // *Ann. Math. Stat.* 1947; 18(1): 50-60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
 16. Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. *Statistical methods in medical research.* John Wiley & Sons, Hoboken, 2008.
 17. Sprent P., Smeeton N.C. *Applied nonparametric statistical methods.* CRC Press, Boca Raton, 2016.
 18. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery // *Stat. Med.* 2006; 25(4): 541-542. <https://doi.org/10.1002/sim.2508>
 19. Rothmann M.D., Wiens B.L., Chan I.S. *Design and analysis of non-inferiority trials.* CRC Press, Boca Raton, 2011.
 20. Munzel U., Hauschke D. A nonparametric test for proving noninferiority in clinical trials with ordered categorical data // *Pharm. Stat.* 2003; 2(1): 31-37. <https://doi.org/10.1002/pst.17>
 21. Kieser M., Friede T., Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance // *Stat. Med.* 2013; 32(10): 1707-1719. <https://doi.org/10.1002/sim.5634>
 22. Rahlfs V.W., Zimmermann H., Lees K.R. Effect size measures and their relationships in stroke studies // *Stroke.* 2014; 45(2): 627-633. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003151>
 23. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 1988.
 24. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology the probability of a better outcome // *Int. J. Technol. Assess. Health. Care.* 1988; 4(4): 637-642. <https://doi.org/10.1017/S0266462300007728>
 25. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P., Marler J.R., Barsan W.G., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* 1989; 20(7): 864-870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
 26. Higgins J.P., Green S. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Vol. 4. John Wiley & Sons, Hoboken, 2011.
 27. Lachin J.M. *Biostatistical methods: the assessment of relative risks.* Vol 509: John Wiley & Sons, Hoboken, 2009.
 28. Frick H. A maxmin linear test of normal means and its application to lachin's data // *Commun. Stat. Theory Methods.* 1994; 23(4): 1021-1029. <https://doi.org/10.1080/03610929408831302>
 29. Frick H. Comparing trials with multiple outcomes: the multivariate one-sided hypothesis with unknown // *Covariances Biom. J.* 1995; 37(8): 909-917. <https://doi.org/10.1002/bimj.4710370803>
 30. Group N.S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group // *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(24): 1581-1587.
 31. Adams H.P. Jr, Davis P.H., Leira E.C. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) // *Neurology.* 1999; 53: 126.
 32. Frankel M.R., Morgenstern L.B., Kwiatkowski T., Lu M., Tilley B.C., Broderick J.P., Libman R., Levine S.R., Brott T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke trial // *Neurology.* 2000; 55(7): 952-959. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.952>
 33. DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D., Dutka A.J., Kelly B.J. Progression in acute stroke // *Stroke.* 1999; 30(6): 1208-1212. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1208>
 34. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub5>
 35. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>
 36. Wang Z., Shi L., Xu S., Zhang J. Cerebrolysin for functional recovery in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug. Des. Dev. Ther.* 2017; 11: 1273-1282. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S124273>
 37. Saver J.L. Novel end point analytic techniques and interpreting shifts across the entire range of outcome scales in acute stroke trials // *Stroke.* 2007; 38(11): 3055-3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.488536>
 38. Altman D.G., Royston P. The cost of dichotomising continuous variables // *BMJ.* 2006; 332(7549): 1080. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080>
 39. Borenstein M., Hedges L., Rothstein H. *Introduction to meta-analysis.* John Wiley and Sons, Hoboken, 2007.
 40. Borenstein M., Hedges L., Higgins J., Rothstein H. *Introduction to meta-analysis.* John Wiley and Sons, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
 41. Deeks J.J., Higgins J.P., Altman D.G. *Analysing data and undertaking meta-analysis.* In: Higgins J.P., Green S. (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration.
 42. Zhang D., Dong Y., Li Y., Chen J., Wang J., Hou L. Efficacy and safety of Cerebrolysin for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Biomed. Res. Int.* 2017; 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/4191670>

Оригінал статті опублікован
в журналі *Neurol. Sci.* 2017 Dec 16. ■

Natan M. Bornstein¹, Alla Guekht², Johannes Vester³, Wolf-Dieter Heiss⁴, Eugene Gusev⁵, Volker Hämborg⁶, Volker W. Rahlfs³, Ovidiu Bajenaru⁷, Bogdan O. Popescu^{7, 8}, Dafin Muresanu^{9, 10}

¹Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

²Russian National Research Medical University and Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

⁴Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

⁵Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁷Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

⁸Laboratory of Molecular Biology, Victor Babes National Institute of Pathology, Bucharest, Romania

⁹Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

¹⁰RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

Безпека і ефективність Церебролізину в ранній відновний період після інсульту: метааналіз дев'яти рандомізованих клінічних досліджень

Резюме. Даний метааналіз об'єднує результати дев'яти досліджень ішемічного інсульту, що оцінюють ефективність Церебролізину щодо загального неврологічного поліпшення в ранньому постінсультному періоді. Церебролізін є нейропептидним препаратом для парентерального застосування, схваленим для лікування інсульту. Усі включені в аналіз дослідження мали проспективний, рандомізований, подвійний сліпий, плацебо-контрольований дизайн. Пацієнти отримували Церебролізін у добовому дозуванні 30–50 мл протягом 10–21 дня; лікування починалося протягом 72 годин після розвитку ішемічного інсульту. У п'яти дослідженнях для метааналізу були доступні дані вихідного аналізу (аналіз індивідуальних даних пацієнтів); у чотирьох дослідженнях використовувалися сукупні дані. Була заздалегідь запланована комбінація статистичної обробки метааналізу, а методи синтезу були попередньо визначені у сліпому режимі. Крайнім терміном пошуку даних для цього метааналізу було 31 грудня 2016 року. Непараметрична оцінка величини ефекту в балах за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) на 30-й день

(або на 21-й) із застосуванням критерію Манна — Уїтні (МУ), об'єднання результатів дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень за допомогою надійної процедури підсумовування Wei-Lachin показали, що Церебролізін переважає плацебо (МУ = 0,60, P < 0,0001, N = 1879). Середнє число хворих, які потребують лікування для досягнення клінічно значущих змін на ранніх етапах лікування, оцінених за шкалою NIHSS, становило 7,7 (95% ДІ 5,2–15,0). У результаті проведення додаткового повномасштабного порядкового аналізу оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна на 90-й день у пацієнтів зі ступенем тяжкості інсульту від середнього до важкого було отримано значення критерію МУ 0,61 зі статистичною значущістю на користь Церебролізину (95% ДІ 0,52–0,69, P = 0,0118, N = 314). Безпека застосування препарату була порівнянна з плацебо. Наш метааналіз підтверджує попередні докази того, що Церебролізін сприятливо впливає на ранній загальний неврологічний дефіцит у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Ключові слова: Церебролізін; інсульт; відновлення; ранній ефект; NIHSS; метааналіз

Natan M. Bornstein¹, Alla Guekht², Johannes Vester³, Wolf-Dieter Heiss⁴, Eugene Gusev⁵, Volker Hämborg⁶, Volker W. Rahlfs³, Ovidiu Bajenaru⁷, Bogdan O. Popescu^{7, 8}, Dafin Muresanu^{9, 10}

¹Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

²Russian National Research Medical University and Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

³Department of Biometry and Clinical Research IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

⁴Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

⁵Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶Department of Neurology SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁷Department of Neurology "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

⁸Laboratory of Molecular Biology "Victor Babes" National Institute of Pathology, Bucharest, Romania

⁹Department of Clinical Neurosciences "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

¹⁰"RoNeuro" Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials

Abstract. This meta-analysis combines the results of nine ischemic stroke trials, assessing efficacy of Cerebrolysin on global neurological improvement during early post-stroke period. Cerebrolysin is a parenterally administered neuropeptide preparation approved for treatment of stroke. All included studies had a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled design. The patients were treated with 30–50 ml Cerebrolysin once daily for 10–21 days, with treatment initiation within 72 h after onset of ischemic stroke. For five studies, original analysis data were available for meta-analysis (individual patient data analysis); for four studies, aggregate data were used. The combination by meta-analytic procedures was pre-planned and the methods of synthesis were pre-defined under blinded conditions. Search deadline for the present meta-analysis was December 31, 2016. The nonparametric Mann-Whitney (MW) effect size for National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

on day 30 (or 21), combining the results of nine randomized, controlled trials by means of the robust Wei-Lachin pooling procedure (maximin-efficiency robust test), indicated superiority of Cerebrolysin as compared with placebo (MW 0.60, P < 0.001, N = 1879). The combined number needed to treat for clinically relevant changes in early NIHSS was 7.7 (95% confidence interval (CI) 5.2 to 15.0). The additional full-scale ordinal analysis of modified Rankin Scale at day 90 in moderate to severe patients resulted in MW 0.61 with statistical significance in favor of Cerebrolysin (95% CI 0.52 to 0.69, P = 0.0118, N = 314). Safety aspects were comparable to placebo. Our meta-analysis confirms previous evidence that Cerebrolysin has a beneficial effect on early global neurological deficits in patients with acute ischemic stroke.

Keywords: Cerebrolysin; stroke; recovery; early benefit; National Institutes of Health Stroke Scale; meta-analysis