

## Безопасность и эффективность препарата Церебролизин при восстановлении после инсульта на ранних этапах: мета-анализ девяти рандомизированных клинических исследований

Natan M. Bornstein<sup>1</sup> ▪ Alla Guekht<sup>2</sup> ▪ Johannes Vester<sup>3</sup> ▪ Wolf-Dieter Heiss<sup>4</sup> ▪ Eugene Gusev<sup>5</sup> ▪ Volker Hömberg<sup>6</sup> ▪ Volker W. Rahlfs<sup>3</sup> ▪ Ovidiu Bajenaru<sup>7</sup> ▪ Bogdan O. Popescu<sup>7,8</sup> ▪ Dafin Muresanu<sup>9,10</sup>

Получена: 16 октября 2017 г./Принята: 29 ноября 2017 г.

© Автор(ы) 2017 г. Данная статья является открытой публикацией.

### Резюме

Данный мета-анализ объединяет результаты девяти исследований ишемического инсульта с оценкой эффективности препарата Церебролизин в отношении улучшения общего неврологического состояния на ранних этапах после перенесенного инсульта. Церебролизин является парентерально вводимым нейропептидным препаратом, зарегистрированным для терапии инсульта. Все включенные в мета-анализ исследования являются проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми по дизайну. Терапию препаратом Церебролизин в дозе 30-50 мл один раз в сутки в течение 10-21 дня начинали в течение 72 ч после развития ишемического инсульта. По пяти исследованиям для мета-анализа были доступны оригинальные данные анализа (анализ индивидуальных данных пациентов); по четырем исследованиям были использованы совокупные данные. Обобщение посредством процедур мета-анализа было заранее запланировано, и методики обобщения были заранее определены в слепых условиях. Датой окончания сбора данных для настоящего мета-анализа было 31 декабря 2016 г. Величина эффекта (непараметрический критерий Манна-Уитни (MW)) для оценки по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 30 день (или 21 день), объединяющая результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований с помощью надежной процедуры обобщения Вэй-Лачин (надежный тест по критерию максимина), указывала на более высокую эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (MW 0,60;  $P < 0,0001$ ;  $N = 1879$ ). Совокупное число пролеченных пациентов на одного излеченного для клинически значимых изменений при проведении ранней оценки по шкале NIHSS составляло 7,7 (95 % ДИ: 5,2-15,0). В дополнительном развернутом ранговом анализе оценки по модифицированной шкале Рэнкина на 90 день у пациентов с заболеванием умеренной и тяжелой степени был получен MW 0,61, свидетельствующий о статистически значимой большей эффективности препарата Церебролизин (95% ДИ 0,52-0,69;  $P = 0,0118$ ;  $N = 314$ ). Аспекты безопасности были сопоставимы с плацебо. Наш мета-анализ подтверждает предыдущее доказательство того, что препарат Церебролизин оказывает положительный эффект на общий неврологический дефицит на ранних этапах у пациентов с острым ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** Церебролизин, Инсульт, Восстановление, Положительный эффект на ранних стадиях, NIHSS, Мета-анализ

---

**Электронный дополнительный материал** Онлайн-версия этой статьи (<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>) содержит дополнительный материал, доступный для авторизованных пользователей.

---

Письма направлять: Dafin Muresanu  
dafinm@ssnn.ro

<sup>1</sup> Медицинский центр Шаарей Цедек, медицинский факультет им. Саклера, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр нейropsychиатрии и Российский национальный исследовательский медицинский университет, ул. Донская 43, Москва 115419, Россия

<sup>3</sup> Отдел биометрии и клинических исследований, IDV Анализ данных и планирование исследования, Конрад-Цузе-Боген 17, 82152 Крайллинг, Германия

<sup>4</sup> Институт Макса Планка по исследованию метаболизма, Глелер стрит 50, 50931 Кельн, Германия

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва, Россия

<sup>6</sup> Кафедра неврологии, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Бад-Вимпфен, Германия

<sup>7</sup> Кафедра неврологии, Университет медицины и фармакологии "Карол Давила", бульвар Эроии Санитари 8, 050474 Бухарест, Румыния

<sup>8</sup> Лаборатория молекулярной биологии, Национальный институт патологии "Виктор Бабеш", Бухарест, Румыния

<sup>9</sup> Кафедра клинической неврологии Университета медицины и фармакологии "Iuliu Hatieganu", ул. Виктора Бабеша № 8, 400012 Клуж-Напока, Румыния

<sup>10</sup> Институт неврологических исследований и диагностики "RoNeuro", ул. Мирчи Элиаде 37, 400364 Клуж-Напока, Румыния

## **Введение**

Неврологическое улучшение на ранних этапах после острого ишемического инсульта может оказывать влияние на успешное функциональное восстановление в долгосрочной перспективе. Хотя немедленный тромболизис стал золотым стандартом терапии острого ишемического инсульта на самых ранних этапах, убедительные доказательства эффективности последующей нейропротективной терапии до сих пор не предоставлены [1]. Однако механизм действия фармакологических мультимодальных препаратов, таких как препарат Церебролизин, не ограничивается только нейропротекцией, поскольку его основной способностью является модуляция эндогенного восстановления головного мозга после повреждения. В недавно проведенном мета-анализе со сравнением препарата Церебролизин и плацебо в двух исследованиях с идентичным дизайном (CARS-1 и CARS-2) [2] были продемонстрированы многообещающие результаты, согласно оценке по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 21 день (MW 0,59; P = 0,0010; NNT = 7,1). Первичной целью настоящего мета-анализа было оценить, могут ли эти результаты быть подтверждены в более широкой группе рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований при использовании идентичной методологии (популяция, терапия, препарат сравнения, исход (ПТПИ): "оказывает ли терапия препаратом Церебролизин в дозе 30-50 мл, начатая в течение 72 часов после развития острого ишемического инсульта и проводимая не менее 1 недели, влияние на неврологический статус на ранних этапах"). Датой окончания сбора данных из источников информации было 31 декабря 2016 г.

## **Методы**

### **Протокол и регистрация**

Данный мета-анализ проведен в соответствии с рекомендациями руководства «Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов» [3]. Непараметрический подход и метод обобщения были использованы в слепых условиях в плане окончательного статистического анализа исследования CARS-2 (2014 г.). Для данного мета-анализа не был подготовлен отдельный обзор протокола, и мета-анализ не был включен в какой-либо реестр исследований, поскольку его целью было подтверждение результатов ранее опубликованного мета-анализа в отношении положительного эффекта на неврологическое восстановление на ранних этапах (CARS-1, CARS-2) [2] с использованием идентичной методологии.

### **Критерии отбора**

Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, завершённые клинические исследования с оценкой эффективности препарата Церебролизин при применении в качестве дополнения к стандартной терапии ишемического инсульта рассматривали как соответствующие критериям для включения в настоящий мета-анализ, если препарат Церебролизин в дозе 30-50 мл вводили не менее 1 недели, и терапию начинали в течение 72 часов после развития инсульта. Ограничения, связанные с языком, публикацией (год, тип или статус), конечной точкой исследования (продолжительность, продолжительность последующего наблюдения, тип оценок исхода) или терапией (временное окно терапии, доза, частота, длительность), отсутствовали. Только исследования, опубликованные в виде краткого обзора, не были включены в этот мета-анализ. Исследования, в которых не были предоставлены данные по исходу или данные, используемые в мета-анализе, а также исследования, которые не соответствовали критериям включения, были исключены. Оценкой первичного исхода в мета-анализе была оценка по шкале NIHSS. Эффективность была оценена на 30 день (или 21) с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед (ПДПН) для пропущенных значений.

### **Источники информации**

Информация была получена из онлайн баз данных MEDLINE (с 1946 г. по декабрь 2016 г.), CENTRAL (с 1948 г. по декабрь 2016 г.) и Кокрановской базы данных систематических обзоров (с 1995 г. по декабрь 2016 г.), библиотечного фонда DIMDI (Немецкий институт медицинской документации и информации, <https://www.dimdi.de/static/en/index.html>) в Германии, который, в частности, содержит данные баз данных EMBASE (База данных Excerpta Medica, с 1947 г. по декабрь 2016 г.), SciSearch (с 1974 г. по декабрь 2016 г.), Biosis Previews (с 1926 г. по декабрь 2016 г.), ISTP (Каталог научных и технических докладов), ISSHP (Каталог докладов в сфере гуманитарных и общественных наук, с 1978 г. по декабрь 2016 г.), DARE (Реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств, с 2002 г. по март 2015 г.) и PsycINFO (с 1966 г. по декабрь 2016 г.), библиотечного фонда Федеральной высшей технической школы (ETH Bibliothek) в Швейцарии (<http://www.library.ethz.ch/en/>), который, в частности, содержит данные баз данных Academic OneFile (с 1980 г. по июль 2015 г.), Health Reference Center Academic (с 1980 г. по декабрь 2016 г.) и расположенной в США базы данных WorldCat (<https://www.worldcat.org/>). Для выявления дополнительных завершённых исследований были проверены все ссылки, упомянутые в Кокрановском обзоре<sup>35</sup>, а также реестры исследований (ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>; Реестр исследований инсульта, <http://www.strokecenter.org/trials/>; Реестр ISRCTN, <http://www.isrctn.com/>). Для получения дополнительной информации были установлены контакты с авторами кратких обзоров или неопубликованных, но зарегистрированных исследований. Кроме того, в выявлении дополнительных источников нам оказала помощь компания ЭВЕР Нейро Фарма. Поиск был проведен в декабре 2016 г., датой последнего дня поиска было 31 декабря 2016 г.

### **Поиск**

При поиске во всех электронных базах данных были использованы термины поиска "Церебролизин" и "инсульт". Стратегией поиска в базе данных MEDLINE было ("cerebrolysin"[Supplementary Concept] OR "cerebrolysin"[All Fields]) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]). Фильтры использованы не были.

### **Отбор исследований**

Название и описание периодических публикаций (при наличии) для извлеченных записей заносились в таблицу в формате Excel и просматривались двумя независимыми исследователями для удаления идентичных записей. Название и резюме (при наличии) оставшихся записей были критически изучены, после чего были исключены явно

несоответствующие отчеты. Мы получили доступ к полным отчетам для оставшихся ссылок и обеспечивали профессиональный перевод в случаях, если язык публикации отличался от английского. После изучения полного текста отчетов были идентифицированы потенциально соответствующие исследования, и все соответствующие записи были направлены на этап извлечения данных. Выявленные в реестрах исследования, завершённые или с неизвестным статусом, были критически изучены на предмет соответствия критериям отбора и прошли перекрестную проверку с использованием извлеченных цитат. Рассматривавшийся информационный поток представлен в Онлайн приложении на Рисунке X1.

### **Процесс сбора данных**

Данный мета-анализ объединяет результаты девяти двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с помощью формальных процедур мета-анализа на основе индивидуальных данных пациентов (ИДП) и опубликованных совокупных данных:

### **Исследования с ИДП**

- Qaragozli 2011 [4]
- CASTA (Heiss et al. 2012) [5]
- CERE-LYSE-I (Lang et al. 2013) [6]
- CARS-1 (Muresanu et al. 2016) [2, 7]
- CARS-2 (Guekht 2015) [2, 8]

### **Исследования с опубликованными совокупными данными и/или отчеты об исследовании**

- MRI-1 [9]
- MRI-2 [10]
- Amiri-Nikpour et al. 2014 [11]
- Xue et al. 2016 (индивидуальные данные пациентов приведены авторами для случаев исключения из исследования) [12]

Анализ первой линии представлял собой объединение всех исследований с помощью метода смешанного мета-анализа [13] с объединением результатов повторных анализов ИДП и совокупных данных из публикаций и/или отчетов по исследованию. По одному многоцентровому международному исследованию (MRI-1) [9] в российском журнале были представлены данные только по центрам в России. В настоящий мета-анализ были включены данные по всем центрам путем сбора совокупных данных из интегрированного отчета по клиническому исследованию. В случае исследования Xue 2016 [12], авторами были представлены исходные данные по случаям исключения из исследования, что позволяло провести анализ с помощью ПДПН. Помимо источников, перечисленных выше, авторами кратких обзоров или неопубликованных, но зарегистрированных исследований дополнительные данные предоставлены не были. Обзор процесса извлечения данных также представлен в Онлайн Приложении, Таблице X2.

### **Статистический анализ**

#### **Статистическая методология непараметрического мета-анализа**

Предварительно запланированная непараметрическая процедура представляла собой хорошо известный и устойчивый критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (WMW) [14–17]. Показателем величины эффекта, связанным с критерием WMW, является показатель более высокой эффективности Манна-Уитни (MW), высоко устойчивый показатель величины эффекта с минимизированными предположениями, представляющий золотой стандарт развернутого рангового анализа [18–22].

Техническим выражением MW является  $[P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)]$ . Традиционные критерии величины эффекта MW следующие [23, 24]: 0,29 = значительно меньшая эффективность; 0,36 = умеренно меньшая эффективность; 0,44 = незначительно меньшая эффективность; 0,50 = одинаковая эффективность; 0,56 = незначительно большая эффективность; 0,64 = умеренно большая эффективность; 0,71 = значительно большая эффективность.

### **Использование оригинальных шкал оценки исхода**

Оригинальной шкалой оценки исхода, представленной во всех девяти отобранных исследованиях, была оценка по шкале NIHSS на 30 день (или 21) [25]. Оценки по шкале NIHSS оценивали как изменение балла от исходной величины на 30 день (или 21) с помощью устойчивого показателя величины эффекта MW [19]. Более подробная информация по работе с данными представлена в Онлайн приложении, Таблице X3.

Анализ вторичной конечной точки, оценки по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), был проведен для оценки отдаленного исхода (день 90). Анализ был основан на окончательных изменениях от исходной величины (предварительно запланированный непараметрический анализ), а также окончательных оценках по шкале Рэнкина с поправкой на исходную степень тяжести по шкале NIHSS (параметрический анализ чувствительности).

Анализ смертельных исходов и пациентов с не менее чем одним возникшим во время лечения нежелательным явлением (ВВЛНЯ) и с не менее чем одним возникшим во время лечения серьезным нежелательным явлением (ВВЛСНЯ) был проведен на основе отношения шансов (ОШ). В случае отсутствия явлений в одной из групп терапии рассчитывали отношение шансов по методу Пето [26]. В двух исследованиях отсутствовала информация по ВВЛСНЯ [4, 11]; в одном исследовании отсутствовала информация по ВВЛНЯ [11]. Эти исследования были исключены из соответствующих анализов.

Для сравнения с опубликованными результатами показатели безопасности были дополнительно проанализированы на основе отношения рисков (ОР).

Показатель частоты пропущенных величин оценки по шкале NIHSS по сравнению с рандомизированными лицами был ниже 10 % в восьми из девяти исследований, что соответствует критерию для исследований класса I. В пяти исследованиях с ИДП [2, 4–8] и в одном исследовании с совокупными данными [12] замена пропущенных величин была проведена с помощью метода ПДПН (в исследовании Хие 2016 авторы предоставили необходимые исходные данные, что позволяло использовать метод ПДПН). В трех исследованиях для оценок по шкале NIHSS были предоставлены только данные по наблюдавшимся случаям (ОС) [9–11]; однако показатели частоты пропущенных величин были сопоставимыми между группами препарата Церебролизин и плацебо (7/67 по сравнению с 8/66).

Первичную конечную точку, оценку по шкале NIHSS, оценивали на 30 день (или 21) для подтверждения результатов предыдущего мета-анализа в отношении раннего неврологического улучшения [2]. Эта временная точка также позволяла включить наибольшее возможное число РКИ (рандомизированные контролируемые исследования) с доступными данными по оценке по шкале NIHSS (9/9). Окончательную общую инвалидизацию оценивали в качестве вторичной конечной точки с помощью оценки по шкале mRS на 90 день.

Для всех исследований популяция ITT была определена как популяция первичного анализа в оригинальных планах исследования (с использованием метода ПДПН или ОС в случае пропущенных величин). Таким образом, оригинальная ITT популяция была также использована как основная популяция пациентов для формальных мета-анализов.

## Метод обобщения

Предварительно запланированным методом обобщения величины эффекта MW [18–22] для первичной конечной точки и для RD был тест стохастического упорядочения Вэй-Лачин (одномерный тест) [27], надежный тест по критерию максимина (MERT) [28, 29], который устанавливает совокупную оценку MW, и тест общего эффекта терапии в совокупности независимых исследований.

Более подробная информация по методам обобщения представлена в Онлайн приложении, Таблице X4.

## Результаты

### Отбор исследований

Исходный набор документов, выявленных при поиске в базах данных ( $n = 993$ ) и других источниках ( $n = 56$ ), был скорректирован с учетом дублирующих документов, в результате остался всего 481 документ. Из этих документов 421 документ был исключен, поскольку в нем была представлена ссылка на обзоры ( $n = 134$ ) или мета-анализы ( $n = 4$ ), экспериментальные исследования ( $n = 115$ ), исследования, не имеющие отношения к препарату Церебролизин ( $n = 20$ ) или ишемическому инсульту ( $n = 67$ ), не интервенционные по дизайну исследования ( $n = 3$ ), исследования конкретных случаев ( $n = 1$ ) или открытые исследования ( $n = 63$ ). Были исключены одиннадцать документов, в которых было описано одно исследование, не контролируемое при помощи плацебо, девять исследований, которые были опубликованы только как краткие обзоры, и одно вступление к энциклопедии. Кроме того, три записи, полученные из реестров исследований, были исключены, поскольку одно из этих исследований никогда не было начато, согласно информации, полученной от исследователя, по двум завершённым исследованиям не были предоставлены результаты. Оставшиеся 60 документов охватывали 30 полнотекстовых статей, из которых 14 статей были исключены, поскольку в них не были представлены применимые данные ( $n = 9$ ), или в них ссылались на исследования, которые не соответствовали критериям включения ( $n = 5$ ) с точки зрения начала терапии или дозы. В оставшихся 16 полнотекстовых статьях были представлены ссылки на 9 отдельных клинических исследований, которые были включены в этот мета-анализ (подробную схему отбора исследований см. в Онлайн приложении, на Рисунке X1).

### Характеристики исследований

Характеристики включенных исследований представлены в Таблице 1. Все исследования были проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми по дизайну. В них были представлены данные анализа по 1879 пациентам обоего пола в возрастном диапазоне 18–88 лет; число пациентов в отдельных исследованиях составляло от 40 до 1070 пациентов. Во всех исследованиях были представлены данные по оценке по шкале NIHSS на 21/30 день. Качество исследований было оценено независимо двумя членами рабочей группы по методологии IDV (IDV Анализ данных и планирование исследования, Крайллин, Германия), которые присвоили всем исследованиям оценку  $\geq 3$  балла по шкале Джадада. Разногласия были разрешены путем принятия согласованного решения. Основными критериями включения были подтвержденный полушарный ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии (СМА) или в артериальных ветвях внутренней сонной артерии, и в большинстве этих исследований инсульт был умеренным или тяжелым по степени тяжести, и терапия препаратом Церебролизин была начата в пределах 12 ч от развития инсульта. Оценка риска систематической ошибки (см. Онлайн приложение, Таблицу X5) была проведена с использованием всех доступных данных (публикации, отчеты по клиническому исследованию, массивы индивидуальных данных пациентов, комментарии авторов). Оценка систематической ошибки, связанной с выбыванием участников, была основана на

времени оценки первичной конечной точки в этом мета-анализе (21 или 30 день), а не на более поздних визитах последующего наблюдения. В некоторых исследованиях информации для оценки всех рисков систематической ошибки было недостаточно. Поскольку в данном мета-анализе для оценки надежности показателя первичного исхода (оценки по шкале NIHSS) было использовано несколько методов мета-анализа, ни одно из этих исследований не было исключено.

### **Результаты отдельных исследований**

Величины эффектов в отдельных исследованиях представлены для всех мета-анализов с соответствующими доверительными интервалами, значениями  $p$ , и размеры выборки для обеих группы представлены на соответствующей форест-диаграмме.

### **Показатели эффективности**

#### **Первичный критерий эффективности: оценка по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США**

В первичном анализе оценки по шкале NIHSS на 30 день (или 21 день), основанном на девяти РКИ, была продемонстрирована более чем "незначительно" большая эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (MW 0,60; 95% ДИ 0,56-0,64; Рисунок 1). Совокупный результат в отношении величины эффекта Манна-Уитни был статистически значимым ( $P < 0,0001$ ,  $N = 1879$ ; процедура обобщения Вэй-Лачин [MERT]). По индивидуальным величинам эффекта была продемонстрирована более чем "незначительно" большая эффективность и "умеренно" большая эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо в семи из девяти РКИ, и отдельная статистическая значимость в четырех отдельных исследованиях.

Клиническая значимость была проанализирована с применением оригинального определения NINDS (Национальный институт неврологических расстройств и инсульта) [30] (изменение оценки по шкале NIHSS, по крайней мере, на 4 балла или разрешение симптомов). Результаты соответствующего мета-анализа на основе ОШ на 30 день (или 21) были статистически значимыми и свидетельствовали о большей эффективности препарата Церебролизин ( $P_{\text{фиксированные эффекты}} 0,03$ ,  $P_{\text{случайные эффекты}} 0,04$ , Онлайн приложение, Рисунок X2). Совокупное различие в показателе применительно к клинически значимым изменениям оценки по шкале NIHSS составляло 12,9 %, свидетельствуя о большей эффективности препарата Церебролизин (95% ДИ 6,7 %-19,2 %, см. Онлайн приложение, Рисунок X3). Совокупное число пролеченных пациентов на одного излеченного (NNT) для клинически значимых изменений при проведении ранней оценки по шкале NIHSS составляло 7,7 (95 % ДИ: 5,2-15,0).

#### **Отдаленные результаты в популяции пациентов с заболеванием умеренной или тяжелой степени**

Оценка окончательной общей инвалидизации была проведена с помощью mRS на 90 день. В связи с исходной гетерогенностью включенных исследований и в связи с ожидаемыми эффектами нижних значений в исследованиях с участием пациентов с инсультом очень легкой степени анализ отдаленных исходов был проведен в популяции пациентов с клинически значимым заболеванием умеренной и тяжелой степени с исходной оценкой по шкале NIHSS более 12 баллов (заранее определенная подгруппа исследования CASTA) [5]. Предварительно запланированный непараметрический развернутый ранговый анализ оценки по шкале mRS на 90 день был проведен в трех исследованиях с  $N \geq 10$  в этой подгруппе, его результатом была статистически значимая большая эффективность препарата Церебролизин (MW 0,61, 95 % ДИ 0,52-0,69,  $P = 0,01$ ,  $N = 314$ ; процедура обобщения Вэй-Лачин (MERT); Рисунок 2). В параметрическом анализе чувствительности, основанном на ковариационных анализах (ANCOVA) с исходной оценкой по шкале NIHSS

в качестве ковариаты, было продемонстрировано скорректированное среднее различие в оценке по шкале mRS 0,39 в пользу препарата Церебролизин в моделях смешанных эффектов и случайных эффектов с  $P = 0,02$  и 95 % ДИ 0,06-0,71 ( $I^2 = 0\%$ ; Рисунок 3). Результаты с использованием параметрического и непараметрического подхода сопоставимы, что указывает на надежность оценки по шкале mRS. Следует отметить, что все включенные исследования были оценены с использованием ИДП, что считается золотым стандартом обобщения результатов клинических исследований [13].

**Таблица 1** Обзор включенных исследований с оценкой клинической эффективности применения препарата Церебролизин при остром ишемическом инсульте

Источник	Общее число рандомизированных пациентов <sup>c</sup>	Терапия препаратом Церебролизин	Препарат сравнения	Начало терапии	Первичная конечная точка	Страны	Исходная оценка по шкале NIHSS
MRI-1	N=60	10 или 50 мл/сутки + 100 мг АСК 10 дней +250 мг АСК/сутки 90 дней +пентоксифиллин (1-21 день: 300 мг, 22-90 день: 800 мг/сутки)	Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида)	В течение 12 ч	Объем зоны инсульта по МРТ на 30 день	Россия, Румыния	13,1 <sup>a,d</sup> 12,6 <sup>a</sup>
MRI-2 (Shamalov et al. 2010)	N=47	50 мл/сутки 10 дней + 100 мг АСК/сутки 10 дней	Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида)	В течение 12 ч	Объем зоны инсульта по МРТ на 30 день	Россия	7,7 <sup>a</sup> 8,6 <sup>a</sup>
Qaragozli 2011	N=100	1-7 день: 30 мл/сутки 2-4 неделя: 10 мл/сутки, 5 дней/неделя +базовая терапия	Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида)	В течение 18 ч	Оценка по шкале NIHSS на 30 день	Иран	9,1 <sup>a</sup> 11,1 <sup>a</sup>
CASTA (Heiss et al. 2012)	N=1070	Церебролизин 30 мл/сутки 10 дней +АСК 100 мг/сутки 90 дней	Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида)	В течение 12 ч	Комбинированная: оценка по шкале NIHSS, mRS, ВІ на 90 день	Китай, Гонконг, Южная Корея, Мьянма	9 <sup>b</sup> 9 <sup>b</sup>
CERE-LYSE-I (Lang et al. 2012)	N=119	Церебролизин 30 мл/сутки 10 дней	Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида)	Сразу после инфузии рТАП	Оценка по шкале mRS на 90 день	Австрия, Хорватия, Чешская Республика, Словакия, Словения	12,3 <sup>a</sup> 11,0 <sup>a</sup>
Amiri-Nikrou et al. 2014	N=46	Церебролизин 30 мл/сутки 10 дней +100 мг АСК	Плацебо	В течение 6-24 ч	Оценка по шкале NIHSS на 30, 60, 90 день	Иран	14 <sup>b</sup> 14 <sup>b</sup>
CARS-1 (Muresanu et al. 2016)	N=208	Церебролизин 30 мл/сутки 21 день +базовая терапия	Плацебо	В течение 24-72 ч	Оценка по шкале ARAT на 90 день	Румыния, Украина, Польша	9,1 <sup>a</sup> 9,2 <sup>a</sup>
CARS-2 (Guekht 2015)	N=240	Церебролизин 30 мл/сутки 21 день	Плацебо	В течение 24-72 ч	Оценка по шкале ARAT на 90 день	Россия	7,5 <sup>a</sup> 6,8 <sup>a</sup>
Xue et al. 2016	N=84	Церебролизин 30 мл/сутки 10 дней +базовая терапия	Плацебо NBP	В течение 12 ч	Оценка по шкале NIHSS и ВІ на 30 день	Китай	13,3 <sup>a</sup> 12,7 <sup>a</sup>

a Средние значения (Церебролизин в сравнении с плацебо)

b Медианы (Церебролизин в сравнении с плацебо)

c Все рандомизированные группы

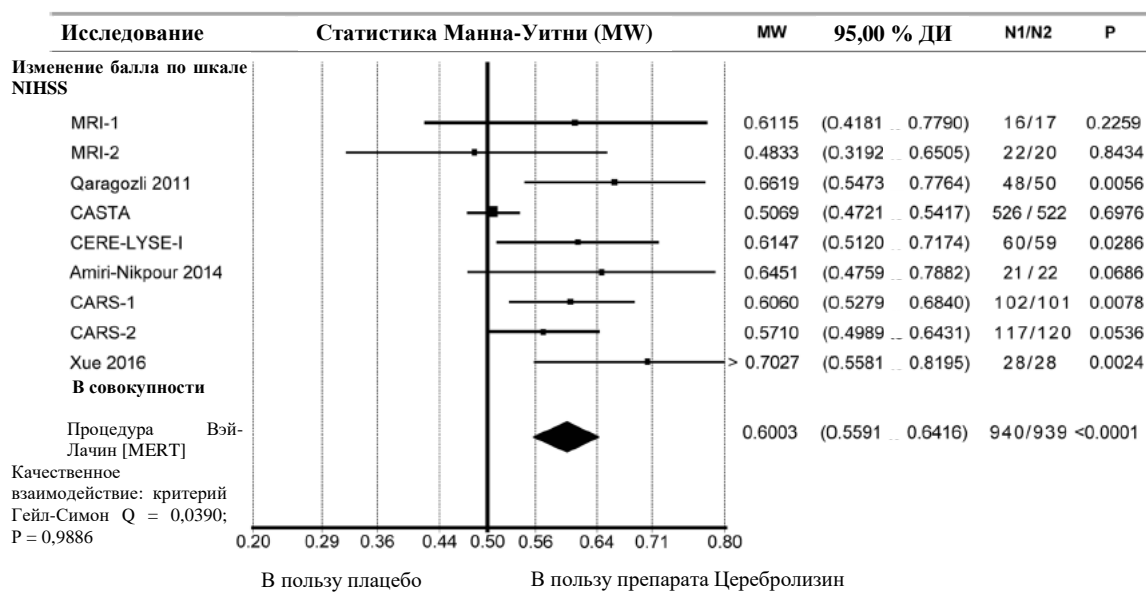
d Группа 50 мл

АСК: ацетилсалициловая кислота; рТАП: рекомбинантный тканевой активатор плазминогена; NBP: n-бутилфталид; ВІ: индекс Бартела

## Безопасность и переносимость

Случаи со смертельным исходом были оценены с помощью ОШ. Результатом определения совокупного ОШ для случаев смерти по любой причине явилось незначительное превосходство препарата Церебролизин, которое не было статистически значимым (ОШ 0,81;  $P$  0,39; Рисунок 4). В связи с низкой частотой случаев со смертельным исходом (< 10 %) значение дополнительно рассчитанного ОР было близко по значению ОШ (совокупное ОР 0,83;  $P$  0,38; см. Онлайн Приложение, Рисунок X7).





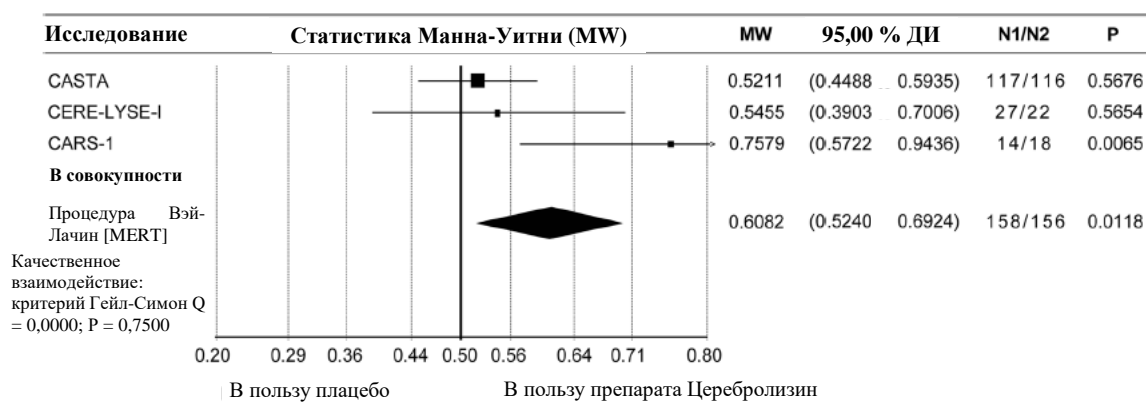
**Рисунок 1** Мета-анализ изменения балла по шкале NIHSS от исходной величины. Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо на 30 день (или 21) в популяции ИТТ; ПДПН. Процедура обобщения Вэй-Лачин (MERT), величина эффекта: статистика Манна-Уитни (MW)

При простом объединении смертельных исходов в исследованиях было получено всего 39 случаев смерти среди 958 пациентов, получавших препарат Церебролизин (4,1 %), по сравнению с 49 случаями смерти среди 968 пациентов, получавших плацебо (5,1 %).

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 75 из 885 пациентов, получавших препарат Церебролизин (8,5 %) и у 72 из 895 пациентов, получавших плацебо (8,1 %). В двух исследованиях информация по СНЯ отсутствовала [4, 11]. Совокупное ОШ в формальном мета-анализе указывает лишь на незначительные различия (ОШ 1,08; P 0,70; Рисунок 5). Также величина ОР для серьезных нежелательных явлений близка к равенству (ОР 1,04; P фиксированные эффекты 0,80; P случайные эффекты 0,82; Онлайн приложение, Рисунок X8).

По крайней мере, одно нежелательное явление было зарегистрировано у 435 из 935 пациентов в группе препарата Церебролизин (46,5 %) и у 438 из 945 пациентов в группе плацебо (46,3 %). В одном исследовании информация по нежелательным явлениям отсутствовала [11]. В формальном мета-анализе было получено совокупное ОШ фиксированные эффекты 1,02 и ОШ случайные эффекты 0,99, изменяющееся в пределах критерия равенства (Рисунок 6). Соответствующие отношения рисков составляли 0,96 для фиксированных эффектов и 0,98 для случайных эффектов (P фиксированные эффекты 0,28, P случайные эффекты 0,68, Онлайн приложение, Рисунок X9).

В целом, показатели безопасности отражали ожидаемую безопасность и переносимость у пациентов после перенесенного острого ишемического инсульта. Препарат Церебролизин можно считать хорошо переносимым и сопоставимым с плацебо при наличии небольшого превосходства в отношении смертельных исходов (ОШ 0,81; Рисунок 4) и незначительных различий в отношении ВВЛНЯ и ВВЛСНЯ (ОШ 1,02/0,99; Рисунок 6; ОШ 1,08; Рисунок 5). P значения для всех сравнений ОШ составляли > 0,3 независимо от выбранной модели.



**Рисунок 2** Мета-анализ балла по шкале mRS на 90 день у пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS > 12. Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо в популяции ИТТ; ПДПН. Процедура обобщения Вэй-Лачин (MERT), величина эффекта: статистика Манна-Уитни (MW)

### Анализ чувствительности

В дополнение к предварительно определенной процедуре обобщения Лачин (MERT), которая является сравнительно устойчивой в отношении гетерогенности включенных исследований, в качестве анализов чувствительности были проведены расчеты в "классических" моделях фиксированных и случайных эффектов. Результаты являются хорошо сопоставимыми с результатами первичного анализа, что вновь демонстрирует статистически значимую большую эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (*Фиксированные эффекты*: MW 0,55; 95 % ДИ 0,53-0,58; P = 0,0001; *Случайные эффекты*: MW 0,59; 95 % ДИ 0,54-0,64; P = 0,0005; I<sup>2</sup> = 0,62; Онлайн приложение, Рисунок X4).

*Анализ с исключением по одному* является важным инструментом для подтверждения надежности результатов. При использовании этого метода каждое исследования одно за другим исключают из основного анализа, что приводит к числу мета-анализов, соответствующему числу принимающих участие в основном анализе исследований. Все девять *анализов с исключением по одному* в отношении оценки по шкале NIHSS оказались статистически значимыми. Это относится не только к анализу первой линии (процедура обобщения Вэй-Лачин [MERT]; Онлайн приложение, Рисунок X5, левая половина), но также и к соответствующим анализам чувствительности с помощью "классических" моделей фиксированных и случайных эффектов (все P<sub>исключение по одному</sub> < 0,05; Онлайн приложение, Рисунок X5, правая половина). Это является убедительным признаком общей надежности результатов.

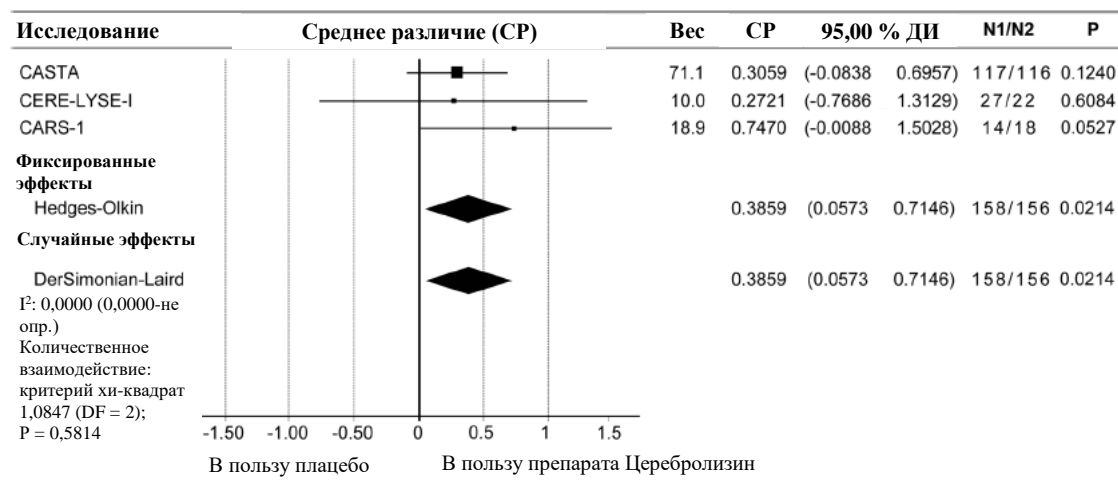
### Обсуждение результатов

В наш мета-анализ было включено всего 1879 пациентов, в нем была продемонстрирована большая эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо в отношении неврологического дефицита, оцененного с помощью балла по шкале NIHSS, и функционального исхода, оцененного с помощью балла по шкале mRS.

Важность исходной степени тяжести заболевания для чувствительности анализа в исследованиях инсульта и прогнозирования исхода у пациентов после перенесенного инсульта была отмечена многими исследователями [31–33]. DeGraba et al. [33] обнаружили, что у 45 % (40/88) пациентов с начальным баллом по шкале NIHSS < 8 функции возвращались к норме через 48 ч, в то время как среди пациентов с баллом по шкале NIHSS ≥ 8 возвращение к нормальным результатам обследования за этот период наблюдалось лишь у 2,4 % (1/41). Эти случаи легкой степени тяжести с быстрым восстановлением нормальных функций могут приводить к существенным эффектам нижних значений,

препятствующих выявлению различий между группами в клинических исследованиях. Эта проблема на уровне отдельного исследования уже была рассмотрена в нескольких публикациях относительно препарата Церебролизин [5, 8].

Для оценки влияния первоначальной степени тяжести инсульта на наблюдаемые величины эффекта в более широкой группе исследований был проведен мета-анализ со сравнением подгруппы исследований с наиболее высокими исходными баллами по шкале NIHSS и исследований с наименьшими исходными баллами по шкале NIHSS (каждая подгруппа включала четыре исследования; занимающее среднее положение исследование, Qaragozli 2011 [4], с общей средней оценкой по шкале NIHSS 10 баллов было исключено, чтобы избежать произвольного исключения). На Рисунке 7 продемонстрированы результаты в двух подгруппах исследований по степени тяжести инсульта.



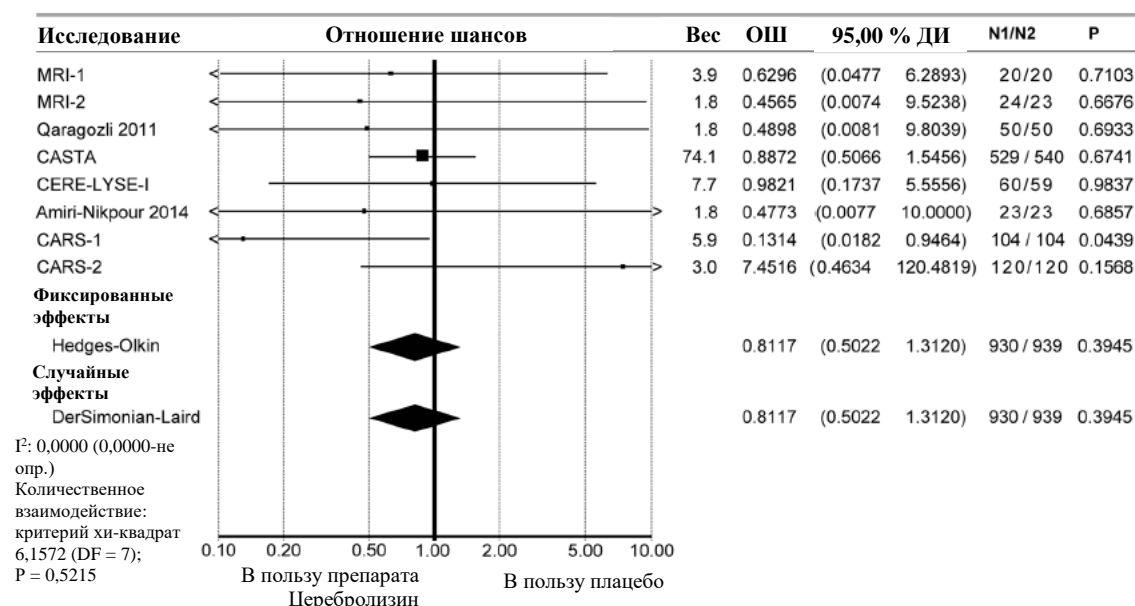
**Рисунок 3** Мета-анализ балла по шкале mRS на 90 день у пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS > 12. Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо в популяции ИТТ; ПДПН. Ковариационный анализ. Анализ в "классических" моделях фиксированных эффектов и случайных эффектов, величина эффекта: среднее различие

Как показано на Рисунке 7, совокупная величина эффекта в подгруппе исследований с более легкой степенью тяжести заболевания составляла 0,54 (А), в то время как в подгруппе исследований с более тяжелой степенью тяжести заболевания она составляла 0,64 (В), таким образом обнаруживая существенно более выраженные эффекты терапии в подгруппе исследований с более тяжелой степенью заболевания (см. также результаты "классических" мета-анализов с  $MW_{\text{фиксированные эффекты}} 0,53/MW_{\text{случайные эффекты}} 0,55$  и  $I^2 54\%$  в подгруппе исследований инсульта "легкой степени" по сравнению с  $MW_{\text{фиксированные эффекты}} 0,64/MW_{\text{случайные эффекты}} 0,64$  и  $I^2 0\%$  в гомогенной подгруппе исследований инсульта "тяжелой степени", см. Онлайн приложение, Рисунок X6).

Менее выраженные эффекты в подгруппе с изначальной легкой степенью тяжести инсульта легко объяснимы с помощью эффектов нижних значений, обусловленных более легкой степенью тяжести инсульта. Интересно отметить, что во всех четырех исследованиях с участием пациентов с более тяжелым заболеванием были продемонстрированы более высокие величины эффекта по сравнению с любым исследованием с преимущественно более легкими случаями. Этот последовательный результат подтверждается результатами DeGraba et al. [33] и других в отношении важности исходной тяжести по шкале NIHSS для корректного планирования будущих исследований инсульта.

Существует положительное соотношение «польза-риск», свидетельствующая в пользу препарата Церебролизин, при статистически значимо большей эффективности по

сравнению с плацебо в отношении связанного с инсультом исхода, в то же время профиль безопасности был сопоставимым с плацебо при наличии тенденции к уменьшению смертности (ОР 0,83).

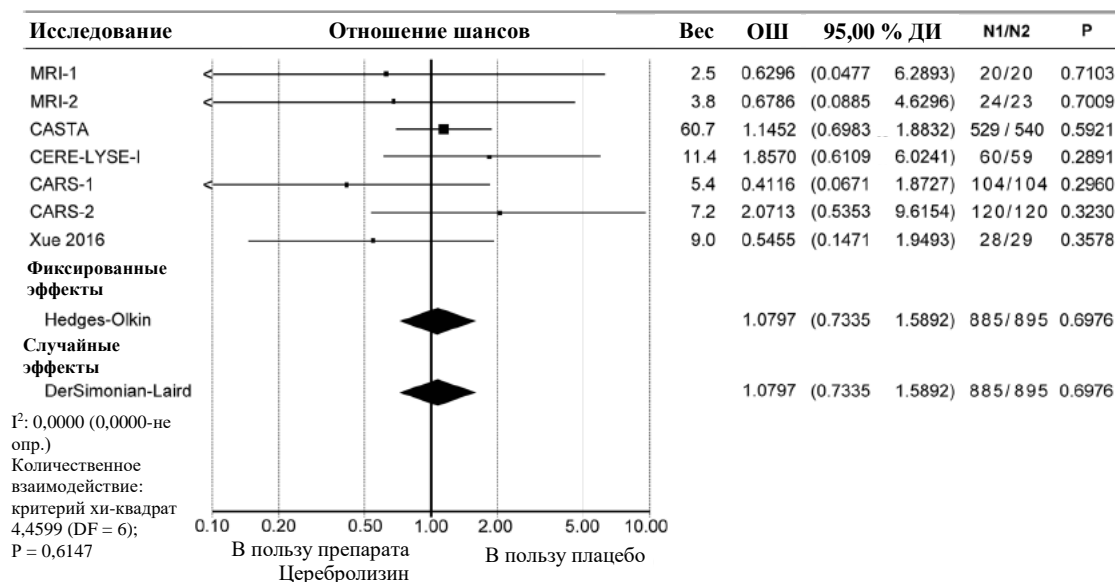


**Рисунок 4** Смертельные исходы (по любой причине). Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо в популяции для анализа безопасности. Анализ в "классических" моделях фиксированных эффектов и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

Предыдущий мета-анализ применения препарата Церебролизин при остром ишемическом инсульте [34] был основан на смертности в качестве первичной конечной точки оценки эффективности. Однако при общем показателе смертности менее 10 % в обеих группах этот подход не обладал чувствительностью анализа, и другие клинические исходы не были включены в анализ. Заключение авторов о том, что результаты "не демонстрируют клинической пользы применения препарата Церебролизин для терапии острого ишемического инсульта" можно рассматривать как преувеличение, поскольку исход более 90 % выживших пациентов были оставлены без внимания в этом мета-анализе (в мета-анализ были преимущественно включены пациенты с инсультом легкой или умеренной степени тяжести со средним исходным баллом по шкале NIHSS менее 12). Кроме того, применительно к смертельным исходам, недействительные значения были взяты из публикаций одного исследования: в исследовании Skvortsova 2004 [9] рецензенты определили, что количество смертельных случаев в объединенных группах с применением препарата Церебролизин в дозе 10 и 50 мл составляет семь вместо пяти зарегистрированных случаев со смертельным исходом. Также применительно к серьезным нежелательным явлениям, из публикаций были взяты некорректные значения [35], которые к тому времени были исправлены авторами [34]. В настоящем анализе с включением более широкой группы исследований не были подтверждены результаты основанного на данных трех исследований ретроспективного анализа тех же авторов в отношении серьезных нежелательных явлений без смертельного исхода, в котором были получены "доказательства умеренного качества об увеличении частоты развития СНЯ без смертельного исхода при применении препарата Церебролизин" (все P > 0,1 в процедурах, идентичных таковым, примененным авторами обзора, см. Онлайн приложение, Рисунок X10).

Другой недавно проведенный мета-анализ, результатом которого было "отсутствие значимой эффективности в отношении восстановления функций нервной системы", был основан на дихотомизации mRS, NIHSS и VI на 90 день, т.е., не на комплексных шкалах

оценки исхода [36]. Как указывали ведущие исследователи и специалисты по методологии, дихотомизация комплексных шкал обременена потерей мощности и произвольным выбором пороговых значений [22, 37, 38], что позволяет высказывать лишь ограниченные предположения об эффектах терапии. В указанные мета-анализы было включено лишь три исследования, и корректность результатов оценки по дихотомизированной шкале NIHSS была ограничена выраженной гетерогенностью ( $I^2 = 87\%$ ) и низкой точностью выбранной модели случайных эффектов [39–41] (следует отметить, что те же самые ограничения также применимы к другому недавно проведенному мета-анализу [42] совокупных данных лишь двух, максимум трех, исследований с использованием моделей случайных эффектов).

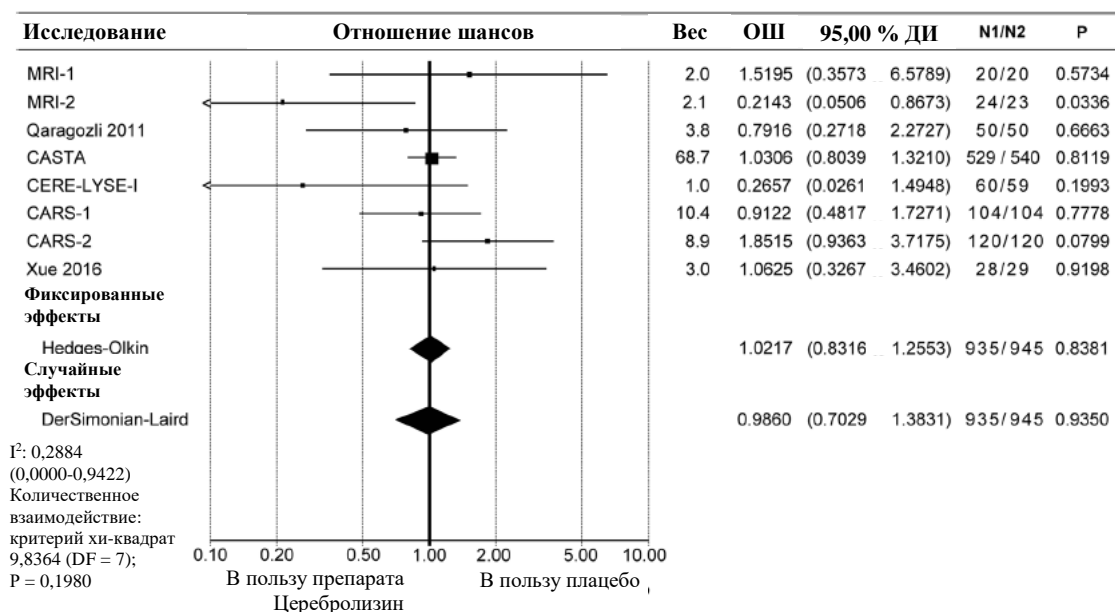


**Рисунок 5** Пациенты с не менее чем одним серьезным нежелательным явлением (ВВЛСНЯ). Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо в популяции для анализа безопасности. Анализ в "классических" моделях фиксированных эффектов и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

Авторы признавали, что "во всех включенных исследованиях было продемонстрировано ускоренное восстановление в ранних временных точках проведения оценки", и предполагали, что "непредвиденная легкая степень заболевания у пациентов в этих исследованиях могла являться основной причиной неопределенных результатов". Действительно, это утверждение подтверждается настоящим более крупномасштабным развернутым мета-анализом оценки по шкале NIHSS, в котором представлены убедительные доказательства ускоренного восстановления в ранние временные точки (Рисунок 1) и продемонстрировано маскирование эффектов терапии у пациентов с инсультом легкой степени тяжести (Рисунок 7а в сравнении с b).

### Достоинства мета-анализа

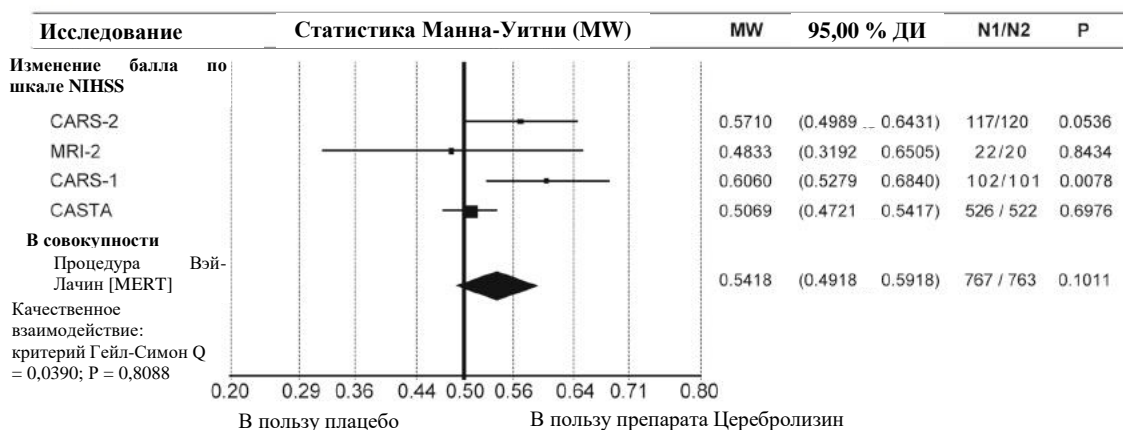
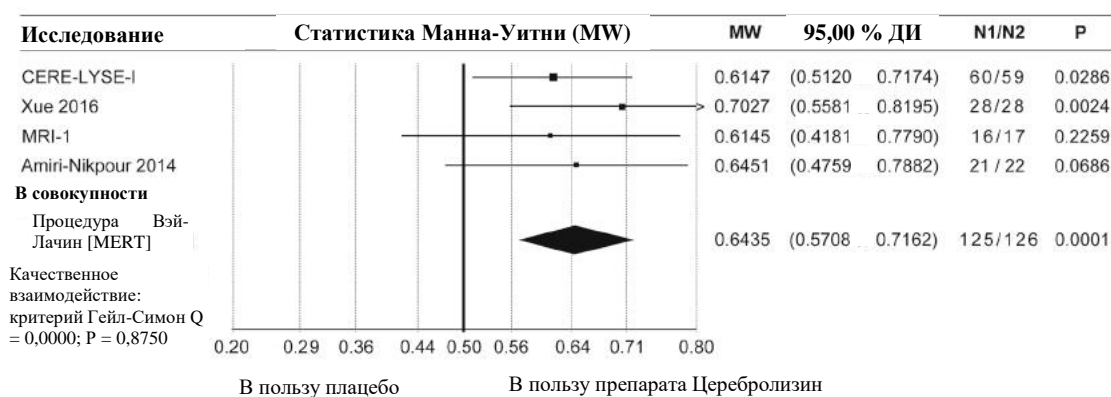
Убедительными достоинствами данного мета-анализа являются однородность и последовательная превосходящая эффективность препарата Церебролизин в отношении раннего восстановления функций нервной системы. В четырех исследованиях с отдельной статистической значимостью и в анализе исследований в целом, основанном на данных 1879 включенных пациентов, при  $P < 0,0001$  представлены убедительные доказательства ранних положительных клинических эффектов препарата Церебролизин. Еще одним достоинством является наибольшее на настоящий момент число включенных исследований препарата Церебролизин и использование индивидуальных данных пациентов из большинства исследований (анализ ИДП). В анализах чувствительности подтвержден основной результат, в анализах с исключением по одному продемонстрирована надежность положительных результатов в анализах с использованием разных методик.



**Рисунок 6** Пациенты с не менее чем одним нежелательным явлением (ВВЛНЯ). Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо в популяции для анализа безопасности. Анализ в "классических" моделях фиксированных эффектов и случайных эффектов, величина эффекта: отношение шансов (ОШ)

### Недостатки

Имела место выраженная гетерогенность исследований в отношении исходной степени тяжести инсульта: медианы оценки по шкале NIHSS достигали от 7 до 14 баллов, таким образом, включенные исследования обладали очень низкой чувствительностью анализа в отношении отдаленного исхода. Хотя чувствительность анализа была достаточной для определения раннего положительного эффекта, в исследованиях с участием пациентов с довольно легкими случаями заболевания не удалось продемонстрировать положительное влияние на восстановление функций на 90 день. Еще одним недостатком является ограниченная информация о проведении исследования по некоторым включенным исследованиям. В анализе систематической ошибки, связанной с публикацией, было продемонстрировано отсутствие тенденции к предпочтительной публикации *положительных* результатов исследования; однако исследование CASTA было идентифицировано как *отрицательный* выброс на воронкообразной диаграмме. Данные по пациент-центрированным исходам были недоступны в большинстве исследований инсульта, и для будущих исследований рекомендуется включение более подробных показателей исхода, таких как когнитивная функция, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, или социализация. То же самое относится к включению более длительного наблюдения (6 месяцев, 1 год).

**(А) Преимущественно инсульт с изначальной "легкой" степенью тяжести****(В) Преимущественно инсульт с изначальной "умеренной-тяжелой" степенью тяжести**

**Рисунок 7** Мета-анализ ранних изменений оценки по шкале NIHSS у пациентов с инсультом преимущественно легкой (а) и умеренной и тяжелой степени (б). Сравнение применения препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо на 30 день (или 21); популяция ИГТ; ПДПН. Процедура обобщения Вэй-Лачин (MERT), величина эффекта: статистика Манна-Уитни (MW)

**Резюме**

В недавно проведенном мета-анализе двух исследований с применением препарата Церебролизин после острого ишемического инсульта продемонстрированы значимые положительные результаты в отношении улучшения неврологических функций на ранних этапах [2]. В настоящем мета-анализе продемонстрированы:

- Величина эффекта (непараметрический критерий MW) при проведении оценки с помощью Шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США на 30 день (или 21) при обобщении результатов девяти РКИ указывала на большую эффективность препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (MW 0,60; P < 0,0001; N = 1879).
- Наиболее выраженные эффекты были отмечены в исследованиях с исходной высокой степенью тяжести инсульта при выражении с помощью балла по шкале NIHSS (MW = 0,64; P = 0,0001).
- Совокупное NNT для клинически значимых изменений при проведении ранней оценки по шкале NIHSS составляло 7,7 (95 % ДИ: 5,2-15,0).
- В предварительно запланированном развернутом ранговом анализе оценки по шкале mRS на 90 день у пациентов с заболеванием умеренной и тяжелой степени был

получен MW 0,61, свидетельствующий о статистически значимой большей эффективности препарата Церебролизин (95% ДИ 0,52-0,69; P = 0,0118; N = 314; процедура обобщения Вэй-Лачин [MERT]).

- Во всех анализах чувствительности подтверждены результаты анализа первой линии.

Что касается аспектов безопасности, препарат Церебролизин был сопоставим с плацебо при наличии тенденции к уменьшению смертности (ОР 0,83). Что касается ВВЛСНЯ и ВВЛННЯ, между группами были выявлены лишь несущественные различия (все P > 0,1). Простой общий показатель частоты явлений составлял 39 в сравнении с 49 для случаев со смертельным исходом, 75 в сравнении с 72 для случаев СНЯ и 435 в сравнении с 438 для случаев НЯ. В целом, препарат Церебролизин демонстрирует благоприятное соотношение «польза-риск» и представляет перспективный вариант ранней терапии после перенесенного острого ишемического инсульта. Необходимы дальнейшие клинические исследования для получения достаточных доказательств также и после выписки (день 90) и при более длительных повторных курсах терапии.

### Выводы

Наш мета-анализ подтверждает предыдущие данные о том, что препарат Церебролизин оказывает положительное влияние на общий неврологический дефицит на ранних этапах у пациентов с острым ишемическим инсультом. Кроме того, наши результаты продемонстрировали клинически значимое и значимое улучшение функционального исхода на 90 день на основании оценки по шкале mRS в группе пациентов с заболеванием умеренной и тяжелой степени.

**Открытый доступ.** Эта статья распространяется в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons об атрибуции 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии указания автора-создателя/авторов-создателей и источника, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и информирования в случае внесения изменений.

### Список литературы

1. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Bix GJ, Fraser JF (2015) Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview. Clin Neurol Neurosurg 129:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.013>
2. Guekht A et al (2017) Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. Neurol Sci:1–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. PLoS Med 6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
4. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, Akbari N, Muresanu DF, Vester J, Winter S, Moessler H (2017) 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 10(3):153–160
5. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z (2012) Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia. Stroke 43(3):630–636. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.628537>
6. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D (2013) 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 8(2):95–104. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x>



7. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A (2016) Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 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 (2015) Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci* 357:e103. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.336>
9. Skvortsova VI, Stakhovskaia LV, Gubskii LV, Shamalov NA, Tikhonova IV, Smychkov AS (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova/Ministerstvo zdravookhraneniia imeditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo neurologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov (Suppl 11):* 51–55
10. Shamalov NA, Stakhovskaia LV, Burenchev DV, Kichuk IV, Tvorogova TV, Botsina AI et al (2010) The effect of cerebrolysin in dosage 50ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo neurologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov* 110(12 Pt 2):34–7
11. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y (2014) Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:2299
12. Xue LX, Zhang T, Zhao YW, Geng Z, Chen JJ, Chen H (2016) Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med* 11(5):2015–2020. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3139>
13. Riley RD, Lambert PC, Staessen JA, Wang J, Gueyffier F, Thijs L, Bouillon-Buay F (2008) Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data. *Stat Med* 27(11):1870–1893. <https://doi.org/10.1002/sim.3165>
14. Wilcoxon F (1945) Individual comparisons by ranking methods. *Biom Bull* 1(6):80–83. <https://doi.org/10.2307/3001968>
15. Mann HB, Whitney DR (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat* 18(1):50–60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
16. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2008) *Statistical methods in medical research*. John Wiley & Sons, Hoboken
17. Sprent P, Smeeton NC (2016) *Applied nonparametric statistical methods*. CRC Press, Boca Raton
18. D'Agostino RB, Campbell M, Greenhouse J (2006) The Mann–Whitney statistic: continuous use and discovery. *Stat Med* 25(4):541–542. <https://doi.org/10.1002/sim.2508>
19. Rothmann MD, Wiens BL, Chan IS (2011) *Design and analysis of non-inferiority trials*. CRC Press, Boca Raton
20. Munzel U, Hauschke D (2003) A nonparametric test for proving noninferiority in clinical trials with ordered categorical data. *Pharm Stat* 2(1):31–37. <https://doi.org/10.1002/pst.17>
21. Kieser M, Friede T, Gondan M (2013) Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Stat Med* 32(10):1707–1719. <https://doi.org/10.1002/sim.5634>

22. Rahlfs VW, Zimmermann H, Lees KR (2014) Effect size measures and their relationships in stroke studies. *Stroke* 45(2):627–633. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003151>
23. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
24. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F (1988) Measuring gain in the evaluation of medical technology the probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care* 4(4):637–642. <https://doi.org/10.1017/S0266462300007728>
25. Brott TG, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V et al (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20(7):864–870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
26. Higgins JP, Green S (eds) (2011) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, vol 4. John Wiley & Sons, Hoboken
27. Lachin JM (2009) *Biostatistical methods: the assessment of relative risks*, vol 509. John Wiley & Sons, Hoboken
28. Frick H (1994) A maxmin linear test of normal means and its application to lachin's data. *Commun Stat Theory Methods* 23(4):1021–1029. <https://doi.org/10.1080/03610929408831302>
29. Frick H (1995) Comparing trials with multiple outcomes: the multivariate one-sided hypothesis with unknown Covariances. *Biom J* 37(8):909–917. <https://doi.org/10.1002/bimj.4710370803>
30. Group NS (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *N Engl J Med* 333(24):1581–1587
31. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC et al (1999) Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53:126
32. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T (2000) Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke trial. *Neurology* 55(7):952–959. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.952>
33. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ (1999) Progression in acute stroke. *Stroke* 30(6):1208–1212. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1208>
34. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L (2017) Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub5>
35. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L (2016) Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>
36. Wang Z, Shi L, Xu S, Zhang J (2017) Cerebrolysin for functional recovery in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Dev Ther* 11:1273–1282. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S124273>
37. Saver JL (2007) Novel end point analytic techniques and interpreting shifts across the entire range of outcome scales in acute stroke trials. *Stroke* 38(11):3055–3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.488536>
38. Altman DG, Royston P (2006) The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 332(7549):1080. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080>
39. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H (2007) *Introduction to metaanalysis*. John Wiley and Sons, Hoboken

40. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H (2009) Introduction to meta-analysis. John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
41. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG (2011) Analysing data and undertaking meta-analysis. In: Higgins JP, Green S (eds) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration
42. Zhang D, Dong Y, Li Y, Chen J, Wang J, Hou L (2017) 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>