

Церебролизин и восстановление после инсульта (Cerebrolysin And Recovery after Stroke (CARS)): рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое клиническое исследование

Источник: D.F. Muresanu, W.-D. Heiss, V. Hoemberg, O. Bajenaru, C.D. Popescu, J.C. Vester, V.W. Rahlfs, E. Doppler, D. Meier, H. Moessler, A. Guekh. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Stroke 2016;47:1:151–159

Дополнительные данные доступны on-line по адресу:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2015/11/12/STROKEAHA.115.009416.DC1.html>.

Department of Clinical Neurosciences, «Iuliu Hatieganu» University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania (D.F.M.); Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany (W.-D.H.); Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany (V.H.); Department of Neurology, «Carol Davila» University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania (O.B.); Department of Neurology, «Grigore T. Popa» University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania (C.D.P.); Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany (J.C.V., V.W.R.); Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria (E.D., D.M., H.M.); Department of Neurology, Neurosurgery and Genetics, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital No. 8 for Neuropsychiatry, Moscow, Russia (A.G.); and «RoNeuro» Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania (D.F.M.).

Предпосылки и цель исследования. Целью данного исследования было изучение улучшения двигательной функции верхних конечностей на 90-й день у пациентов после инсульта, которые получали Церебролизин, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Методы. Данное исследование представляло собой проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах. Пациенты получали Церебролизин (30 мл/сут) или плацебо (физиологический раствор) один раз в сутки в течение 21 дня; лечение было начато через 24–72 часа от дебюта инсульта. В течение 21 дня пациенты также участвовали в стандартизированной программе реабилитации, которая была начата в течение 72 часов после инсульта. Первичной конечной точкой считали балл по Тесту оценки функции руки (ARAT) на 90-й день. **Результаты.** Размер эффекта по ARAT, который проводили на 90-й день и оценивали непараметрическими методами, выявил значительное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо (оценка по критерию Манна–Уитни 0,71; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,63–0,79; $p < 0,0001$). Размер многофакторного эффекта в отношении общего состояния, который оценивали по 12 различным шкалам, показал превосходство препарата Церебролизин от небольшого до умеренного (оценка по критерию Манна–Уитни 0,62; 95% ДИ 0,58–0,65; $p < 0,0001$). Процент досрочного прекращения участия в исследовании составил менее 5% (3,8%). Терапия препаратом Церебролизин была безопасной и переносилась хорошо. **Выводы.** Церебролизин оказывает благоприятное влияние на функциональное и общее состояние и общий исход у пациентов в ранней реабилитации после инсульта. Его безопасность сопоставима с безопасностью плацебо, что указывает на положительное соотношение польза/риск. Так как данное исследование носило поисковый характер, размер выборки был относительно небольшим, полученные результаты следует подтвердить в крупномасштабном, рандомизированном клиническом исследовании. **Регистрация клинического исследования.** Ссылка: <http://www.clinicaltrialsregister.eu>. Идентификационный номер: 2007-000870-21. (Stroke. 2016;47:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.).

Ключевые слова: Церебролизин (Cerebrolysin), рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (randomized, double-blind, placebo-controlled trial), восстановление функции (recovery of function), реабилитация (rehabilitation), инсульт (stroke)

Ишемический инсульт является второй по распространенности причиной смерти в мире и третьей по потере трудоспособности, скорректированной на годы жизни [1, 2]. Как бы там ни было, лечение инсульта до сих пор остается недостаточным и является успешным лишь в течение первых часов после приступа, если удастся провести реперфузию ишемической области. Тромболизис, который достигается путем внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в течение 4,5 часа значительно снижает смертность или случаи инвалидизации в течение 3–6 месяцев, но положительный эффект от его введения исчезает через 4,5–6 часов после приступа [3]. Проведенные операции по реканализации закупоренных сосудов после данного временного окна с помощью внутриартериального введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена или механической тромбоэктомии улучшают реперфу-

зию [4], и недавно было показано, что клинические исходы у тщательно отобранных пациентов улучшались [5–7]. Тем не менее число пациентов, которым может помочь данный метод реперфузионной терапии, невелико и, вероятно, составляет менее 20% от числа всех пациентов, перенесших инсульт, даже тех, которые проходят лечение в специализированных центрах [8, 9].

Таким образом, разработано много терапевтических стратегий, ориентированных на патофизиологический каскад, который начинается с ишемии и в конечном итоге приводит к необратимому повреждению тканей. Несмотря на положительные результаты, полученные при изучении инфарктов и функциональных исходов после экспериментально вызванной ишемии [10], эффективность нейропротективных препаратов в клинических исследованиях не была подтверждена [11–13]. Данная неудача переноса результатов экспериментальных исследований в клиническую практику могла возникнуть отчасти из-за неадекватных моделей на животных [14], а также из-за дизайна исследований с участием человека, в котором часто не учитывают ограниченные временные окна целе-

© American Heart Association, Inc., 2015

Адрес для корреспонденции: Dafin F. Muresanu, PhD, Department of Clinical Neurosciences, «Iuliu Hatieganu» University of Medicine and Pharmacy, Victor Babes St No. 8, 400012 Cluj-Napoca, Romania. E-mail dafinm@ssnn.ro

вых этапов патофизиологического каскада или сложности биохимических и молекулярных механизмов, которые приводят к ишемическому повреждению головного мозга. Как следствие, терапия, направленная на коррекцию одного биохимического или молекулярного этапа патофизиологического каскада повреждения клеток при ишемии, не приводит к успеху при инсульте, что говорит о необходимости изучения мультитаргетной терапии, включающей лекарственные соединения, действующие на несколько связанных патофизиологических звеньев. Одним из таких мультимодальных соединений является Церебролизин, который представляет собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (<10 кДа) и свободных аминокислот, получаемых из головного мозга свиньи с помощью стандартизованного производственного процесса. Было показано, что Церебролизин обладает нейропротекторными свойствами: эффективен против эксайтотоксичности, подавляет образование свободных радикалов, активацию микроглии/нейровоспаление и активацию калпаина/апоптоз, и, кроме того, было продемонстрировано, что он проявляет нейротрофическую активность: способствует спраунтингу нейронов, повышает выживаемость клеток и стимулирует нейрогенез [15–19]. Данный терапевтический подход оказался успешным в экспериментальных моделях окклюзии среднелобной артерии, приводя к снижению объема инфаркта и улучшению функционального восстановления [20–23]. В моделях на животных наблюдалось улучшение неврологического исхода, даже если введение препарата Церебролизин начинали в подострых фазах инсульта, т.е. не позднее 48 часов после появления симптомов [21–23]. Таким образом, нейропластические эффекты, способствующие восстановлению данного вещества, предоставляют значительно более широкое окно для клинических исследований, чем предполагалось для нейропротективной терапии. Церебролизин изучали в нескольких клинических исследованиях острой фазы после ишемического инсульта [24–27], однако в данных исследованиях выборки были небольшого размера, преимущественно включавшие от 50 до 200 рандомизированных пациентов. Основываясь на данных более крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, был проведен ретроспективный анализ в подгруппах ($n=252$), который выявил тенденцию к улучшению состояния у пациентов с более тяжелым инсультом в группе препарата Церебролизин (Шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США [NIHSS]>12) и снижению смертности [28]. Терапию в ранее проведенных клинических исследованиях начинали во время острой фазы инсульта и обычно проводили в течение 10 дней. Прежде всего, оценивали нейропротекторные эффекты препарата Церебролизин, при этом его нейротрофическое и нейропластическое влияние на восстановление, которое было показано в экспериментах на животных, игнорировали [21, 23]. Не было проведено исследований эффективности при более длительном применении препарата [29, 30]. Целью данного исследования «Церебролизин и восстановление после инсульта (CARS)» было проанализировать эффективность и безопасность препарата Церебролизин в период восстановления после инсульта.

■ МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕЖИМ ТЕРАПИИ

В настоящем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании в параллельных группах сравнивали эффекты применения 30 мл препарата Церебролизин и плацебо во время ранней реабилитации после инсульта. Церебролизин разводили физиологическим раствором до общего объема 100 мл, и физиологический раствор (100 мл) применяли в качестве плацебо. Исследуемый препарат вводили один раз в сутки в течение 21 дня в виде внутривенной инфузии в течение 20 минут, начиная с 24–72 часа после начала инсульта. В предыдущих исследованиях использованные дозировки препарата находились в диапазоне от 10 до 50 мл/сут, а периоды терапии варьировались от 10 до 30 дней, при этом Церебролизин вводили путем инфузии один раз в сутки [15–28, 31].

Каждый пациент, включенный в данное исследование, также участвовал в сопутствующей стандартизированной программе реабилитации длительностью 21 день, которая начиналась через 48–72 часа после начала инсульта (5 дн/нед по 2 ч/сут). Данная программа состояла из массажа и пассивных и активных движений верхними и нижними конечностями. После выписки пациенты продолжали делать активные движения 2 раза по 15 минут 3 дня в неделю. Первичной конечной точкой исследования считали 90-й день. Визиты в рамках исследования проводили на 7-й, 14 и 21-й дни после начала терапии (исходный уровень) и на 42-й и 90-й дни после инсульта. Продолжительность исследования для каждого пациента составляла 90 дней. Исследование проводили в Румынии, Украине и Польше, зарегистрированный номер с помощью EudraCT (2007-000870-21).

Данное исследование одобрено комитетами по этике соответствующих организаций, и у всех пациентов было получено информированное согласие. Пациенты с дисфазией, которым было трудно понять информированное согласие, не были включены в исследование. Все процедуры исследования были проведены в соответствии с действующим законодательством и руководствами, Надлежащей клинической практикой и этическими стандартами.

Критерии включения и исключения. В данное исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 80 лет. Включали только случаи ишемических супратенториальных инсультов (которые были подтверждены с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) объемом более 4 см³. У пациентов, включенных в исследование, до инсульта не наблюдалось значимых нарушений (балл до инсульта по модифицированной шкале Рэнкина [mRS] составлял 0–1), в течение предыдущих 3 месяцев они не переносили инсульт, балл Теста оценки функции руки [32] (ARAT) составлял менее 50 (оценка в диапазоне от 0 [функциональная активность отсутствует] до 57 [нарушения отсутствуют]), а балл по коммуникационной шкале Гудгласса и Каплана [33, 34] составлял более 2 (из расчета от 0 [тяжелая афазия] до 5 [минимальная афазия]).

Пациентов исключали из исследования по следующим причинам: прогрессирующий или нестабильный инсульт; наличие в анамнезе или во время исследования активного неврологического или психического заболевания; значимая алкогольная или наркотическая зависимость в течение предыдущих 3 лет; заболевание печени, почек, сердца или легких на поздних стадиях; ожидаемая выживаемость менее 1 года; значительное снижение сознания на момент рандомизации; любое состояние, которое представляет собой противопоказание для введения препарата Церебролизин, в т.ч. аллергия; беременность или период грудного вскармливания; или участие в другом исследовании инсульта, или восстановления после инсульта.

Рандомизация и заслепление. Процедуры проводили в соответствии с заранее определенным планом рандомизации. С помощью программного пакета SAS (proc plan) был подготовлен специфический для исследования код рандомизации в валидированной рабочей среде. Использовали размер блока, равный 4, а распределение по группам лечения в каждом блоке осуществляли в клиническом центре в соотношении 1:1. Центрам не был известен размер блоков. Каждый центр получал лекарственное средство для последовательности полных блоков, и данные лечения были сбалансировано для каждого центра. Пациенты, медицинские работники, исследователи, занимающиеся сбором данных, исследователи, оценивающие клинические результаты и спонсоры были заслеплены в отношении распределения лечения. Статистик, который отвечал за рандомизацию, не был заслеплен, также не был заслеплен сотрудник, ответственный за подготовку исследуемого препарата, который получал специальные для каждого центра конверты для рандомизации, но он не участвовал во всех остальных процедурах исследования, в частности в любых оценках безопасности или эффективности. Поскольку Церебролизин имеет слегка желтоватый оттенок, для обеспечения слепого метода были предоставлены пластиковые темные инфузионные пакеты.

Критерии эффективности. Первичным критерием эффективности являлось изменение балла по шкале ARAT32. Данную шкалу использовали для оценки двигательной активности верхних конечностей от начала терапии (исходный уровень) до 90-го дня. Вторичными критериями эффективности были: изменение скорости ходьбы (тест на скорость ходьбы), функции тонкой моторики (тест с 9 отверстиями и стержнями), шкала общего неврологического статуса (NIHSS), шкала уровня нарушений или зависимости в повседневной жизни (Индекс Бартел, mRS), степень афазии (коммуникационная шкала Гудгласа и Каплана) [33, 34], степени игнорирования (тест вычеркивания линий, тест на выявление пропусков), шкала качества жизни (Краткая оценка состояния здоровья по 36 пунктам — SF-36, сводный балл физического компонента и сводный балл психического компонента) и оценка степени депрессии (Герiatricкая шкала депрессии), начиная от исходного уровня до 21-го дня (последний день, когда вводили исследуемый препарат) и 90-го дня. Ссылки на данные критерии доступны только в дополнительных данных *on-line*.

Статистические методы. Основной целью данного исследования было изучение гипотезы, что у пациентов, ран-

домизированных для терапии препаратом Церебролизин, будут наблюдаться более высокие значения баллов по шкале ARAT за 90 дней исследования по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо. Множественный α уровень исследования (общий уровень значимости для всего исследования) был установлен как $\alpha=0,05$ (2-сторонний тест превосходства). Как и планировалось до начала исследования, проводился непараметрический анализ данных с помощью теста Вилкоксона–Манна–Уитни, из-за асимметрии и отсутствия нормальности распределений (Шапиро–Уилка; $p=0,0137$) и наличия выбросов.

Оценку по Манну–Уитни (MW) рассчитывали как величину эффекта, связанную с известным тестом Вилкоксона–Манна–Уитни [35–38]. Технически MW представляет собой вероятность того, что показатели случайно выбранного участника в группе лечения выше показателей случайно выбранного участника из группы сравнения (с вероятностью в диапазоне от 0 до 1, где 0,5 обозначает равенство), и статистически это определяется следующим образом: $P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)$.

Нулевые и альтернативные гипотезы для сравнения эффекта препарата Церебролизин и плацебо могут быть сформулированы следующим образом (тест более высокой эффективности; T: исследуемый препарат; C: контроль):

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

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

Стандартные контрольные значения [39, 40] MW составляют 0,29 (значительная меньшая эффективность), 0,36 (умеренная меньшая эффективность), 0,44 (незначительная меньшая эффективность), 0,50 (равенство), 0,56 (незначительное превосходство), 0,64 (умеренное превосходство), и 0,71 (значительное превосходство).

Помимо однофакторного анализа балла по шкале ARAT использовали многофакторный подход к оценке и классификации исходов для анализа комбинированных первичных и вторичных критериев эффективности, т.к. существует вероятность того, что ни один из способов измерения не может оценить многофакторный характер восстановления после инсульта. Ведущие исследователи также рекомендуют использовать несколько показателей, чтобы учесть возможные отклонения и оценить восстановление после инсульта [41–43].

Многофакторные анализы выполняли с помощью процедуры Вэй–Лачин, как описано Wei and Lachin [44] и Lachin [45]. Эта процедура представляет собой многофакторное обобщение теста Вилкоксона–Манна–Уитни, учитывающее корреляции между однофакторными критериями Манна–Уитни для каждого исхода с получением общей, средней оценки успешности и тестирования различий между видами лечения. Обобщающий тест, используемый в данной процедуре, представляет собой тест, который наиболее эффективен в случаях, когда известно направление более высокой эффективности. Тем не менее применение этого теста для комплексного, гетерогенного нарушения, такого как инсульт, до сих пор не проверено и требует дальнейшего исследования [46].

Из-за поискового характера данного исследования фазы II, официальный расчет размера выборки, аналогич-

ный проводимому, для подтверждающих исследований не проводили. Тем не менее в результате неофициального расчета размера выборки для предполагаемого включения 2×112 пациентов, было получено значение мощности, равное 80% (частота ошибки II рода $\beta=0,20$), с разницей стандартизованного среднего в 0,376 при уровне значимости (уровень ошибки I рода) $\alpha=0,05$ (2-сторонний *t*-тест; nQuery Advisor, версия 6.0).

Весь анализ выполняли на модифицированной популяции в соответствии с рандомизацией (mITT) с использованием метода переноса данных последнего наблюдения (ПДПН) при обработке недостающих данных. Анализируемую выборку mITT определяли как всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, для которых были получены оценки для первичной конечной точки в начале исследования и, по меньшей мере, для 1 временной точки после применения первой дозы исследуемого препарата.

Анализ чувствительности проводили с помощью анализа наблюдаемых случаев (ОС). Ни у одного из пациентов в популяции mITT не было зарегистрировано серьезного нарушения протокола; таким образом, популяция mITT и популяция, выполнившая требования протокола, были идентичны. Перед началом исследования первичный анализ в подгруппах был определен для пациентов, у которых исходные баллы по шкале ARAT были больше 0 (результаты доступны только в дополнительных данных *on-line*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция. В общей сложности 208 пациентов были включены в данное исследование в период с апреля 2008 по сентябрь 2010 г. Все пациенты получили минимум 1 дозу исследуемого препарата или плацебо (Церебролизин, $n=104$; плацебо, $n=104$), и, таким образом, они представляли собой выборку для оценки безопасности. В общей сложности 12 паци-

ентов прежде временно прекратили участие в исследовании: из-за наличия нежелательных явлений (НЯ; Церебролизин, $n=2$; плацебо, $n=5$), были выведены по собственному желанию (Церебролизин, $n=2$; плацебо, $n=2$) или по административным причинам (плацебо, $n=1$). Для трех из этих пациентов, каждый из которых относился к группе плацебо, отсутствовали данные, полученные после исходного уровня, и, таким образом, их исключили из анализируемой популяции mITT. Для популяции mITT другие серьезные нарушения протокола отсутствовали. Таким образом, как mITT, так и популяция, выполнившая требования протокола, состояли из 205 пациентов (Церебролизин, $n=104$; плацебо, $n=101$). Для 5 пациентов отсутствовали данные по эффективности для 90-го дня. Таким образом, популяция наблюдаемых случаев состояла из 200 пациентов (96,2% рандомизированных пациентов и 97,6% пациентов mITT), что превышало рекомендуемое контрольное значение в 90% для качественных доказательных анализов I класса [47–49]. Значимых различий между группами исходно не наблюдалось (таблицы 1 и 2). Средний возраст пациентов составлял 64 года, 63,9% пациентов были мужского пола, и средний балл по шкале NIHSS составлял 9,2 (медиана 8,0).

Первичный критерий эффективности (балл по ARAT). Баллы по шкале ARAT увеличились с $10,1 \pm 15,9$ (0,0, 21,5) для исходной точки (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (СО), медиана, межквартильный размах (МКР)) до $40,7 \pm 20,2$ (51,0, 28,0) на 90-й день в группе препарата Церебролизин и с $10,7 \pm 16,5$ (2,0, 18,0) до $26,5 \pm 21,0$ (27,0, 44,0) в группе плацебо (рис. 1А). Средние абсолютные изменения баллов по шкале ARAT на 90-й день после инсульта по сравнению с исходными баллами составили $30,7 \pm 19,9$ (32,0, 36,5) в группе Церебролизина и $15,9 \pm 16,8$ (11,0, 22,0) в группе плацебо. Увеличение балла по ARAT наблюдалось у 96 (92,3%) из 104 пациентов из группы препарата Церебролизин по сравнению с 85 (84,2%) из 101 пациента, получавшего плацебо.

Таблица 1. Исходные демографические характеристики (популяция для оценки безопасности)

Параметр	Всего (n=208)	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Мужчины, n (%)	133 (63,9)	70 (67,3)	63 (60,6)
Правши, n (%)	199 (95,7)	99 (95,2)	100 (96,2)
Средний возраст, г (СО)	64,0 (10,2)	64,9 (9,8)	63,0 (10,6)
Средний ИМТ, кг/м ² (СО)	27,4 (4,2)	27,2 (4,1)	27,6 (4,3)
Среднее время до начала лечения, ч (СО)*	53,2 (12,3)	51,9 (12,7)	54,6 (11,7)
Тромболитическая терапия, n (%)	4 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Наличие факторов риска, n (%)			
гипертензия	173 (83,2)	86 (82,7)	87 (83,7)
гиперлипидемия	105 (50,5)	55 (52,9)	50 (48,1)
сахарный диабет	39 (18,8)	19 (18,3)	20 (19,2)
аритмия	54 (26,0)	26 (25,0)	28 (26,9)
ишемическая болезнь сердца	83 (39,9)	38 (36,5)	45 (43,3)
курение в прошлом/в настоящее время	67 (32,2)	33 (31,8)	34 (32,7)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. * – время, рассчитанное от начала инсульта.

Таблица 2. Исходные значения критерия эффективности (mITT)

Критерий эффективности	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=101)
ARAT (паретическая сторона)		
среднее \pm СО	10,1 \pm 15,9	10,7 \pm 16,5
медиана (МКР)	0,0 (21,5)	2,0 (18,0)
NIHSS		
среднее \pm СО	9,1 \pm 3,2	9,2 \pm 3,2
медиана (МКР)	8,0 (4,0)	8,0 (5,0)
Индекс Бартел		
среднее \pm СО	35,5 \pm 24,9	35,4 \pm 24,6
медиана (МКР)	30,0 (40,0)	30,0 (40,0)
Модифицированная шкала Рэнкина		
среднее \pm СО	3,9 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8
медиана (МКР)	4,0 (0,0)	4,0 (1,0)

Примечание. ARAT – Тест оценки функции руки; МКР – межквартильный размах; СО – стандартное отклонение; mITT – модифицированная популяция в соответствии с рандомизацией; NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США.

Период действия при анализе наблюдаемых случаев был сопоставим с результатами анализа ПДПН (переноса данных последнего наблюдения), итоговый средний балл по шкале ARAT составил 51,0 для группы препарата Церебролизин и 22,0 для группы плацебо (рис. 1 в дополнительных данных *on-line*). Обработка пропущенных данных оказала незначительное влияние на результаты из-за низкой частоты выбывания в обеих группах.

Как планировалось, до начала исследования проводили непараметрическую оценку результатов, поскольку

ожидалось, что данные будут негативно влиять на критерии для параметрического анализа, такие как нормальное распределение. Непараметрический анализ ПДПН продемонстрировал значительное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо на 90-й день, $MW=0,71$ (95% ДИ 0,63–0,79; рис. 1B). Результаты анализа наблюдаемых случаев подтвердили результаты с использованием метода ПДПН, где $MW=0,71$ (95% ДИ 0,63–0,79). В динамике было продемонстрировано постоянное увеличение размера эффек-

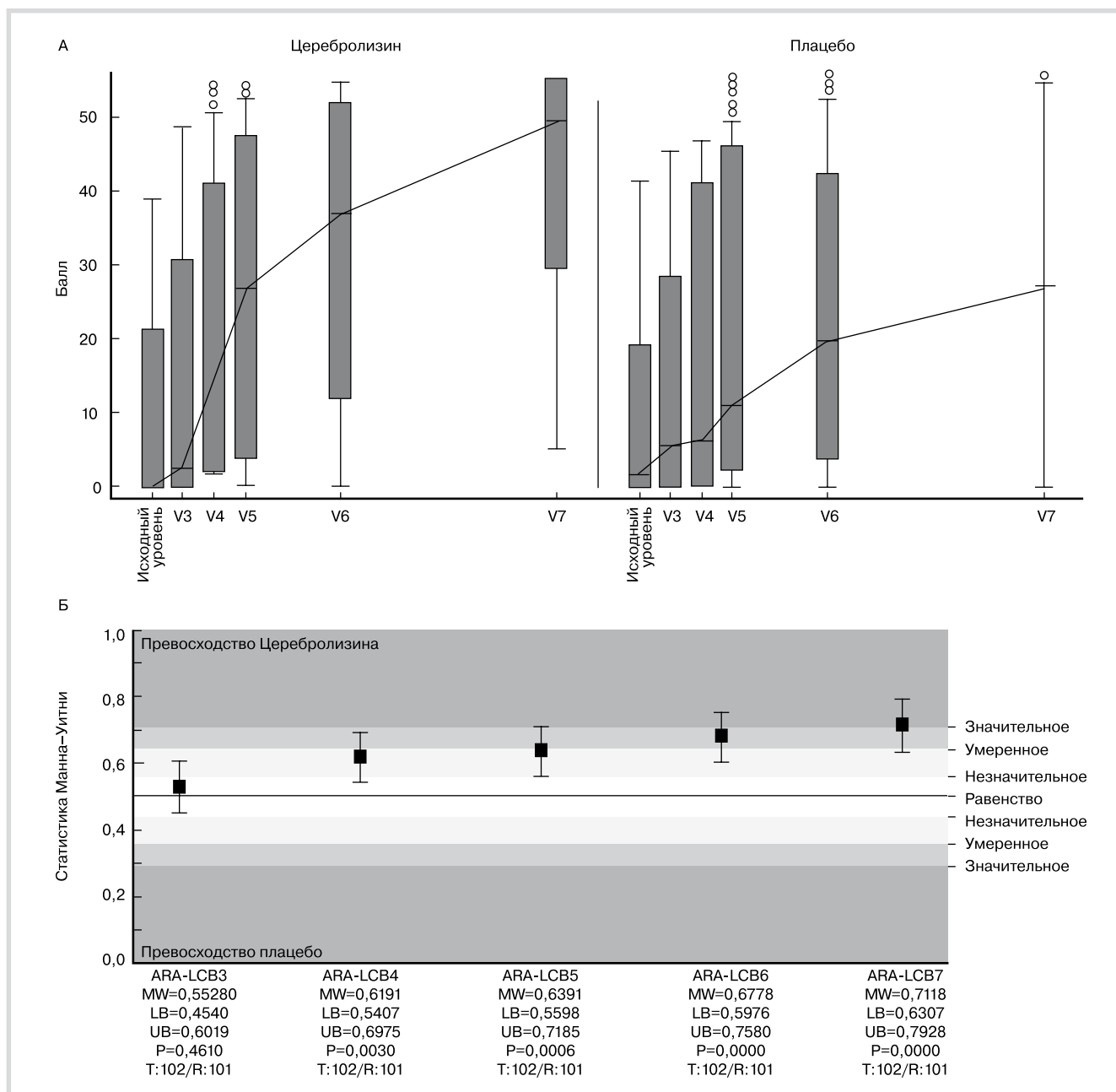


Рисунок 1. А – динамика теста оценки функции руки (ARAT) при применении препарата Церебролизин (30 мл/с) и плацебо, представленная в виде коробчатых диаграмм (P10 и P90) для 7-го (V3), 14 (V4) и 21-го (V5) дней от начала терапии (начальная точка) и 42-го (V6) и 90-го (V7) дней после инсульта. Модифицированная популяция в соответствии с рандомизацией (mITT) была проанализирована с использованием метода переноса вперед данных последнего наблюдения (ПДПН). В популяцию mITT-ПДПН на 90-й день были включены всего 205 пациентов (Церебролизин $n=104$; плацебо $n=101$). **Б** – величины эффектов (по Манну–Уитни) изменений балла ARAT относительно исходного показателя в популяции mITT-ПДПН. Анализ произведен с помощью теста Вилкоксона–Манна–Уитни.

та, который достигал максимума на 90-й день (данные не предоставлены).

Был проведен анализ чувствительности для значений исходно по шкале ARAT > 0 и значений исходно от 3 до 54, а также стратифицированный анализ по возрасту, полу и исходному баллу по шкале ARAT. Результаты этих анализов чувствительности согласуются с результатами первичного анализа и всех типов стратифицированного анализа, подтверждая результаты нескорректированных анализов (рис. II–VI в дополнительных данных *on-line*).

Вторичные критерии эффективности и общие исходы. Подобно результатам однофакторных анализов баллов по шкале ARAT (рис. 1B), также были обнаружены существенные различия между группами препарата Церебролизин и плацебо по другим шкалам.

Значения баллов mRS (от 0 до 1) были зарегистрированы у 42,3% пациентов в группе препарата Церебролизин по сравнению с 14,9% в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены для баллов mRS от 0 до 2 (полное распределение баллов mRS представлено на рис. 2).

Умеренное превосходство ($MW \geq 0,64$) препарата Церебролизин наблюдалось по 6 из 12 критериев эффективности, включая ARAT, NIHSS, индекс Бартел, mRS, SF-36 (общий физический компонент качества жизни) и по шкале депрессии (Гериатрическая шкала депрессии) (рис. 3). Незначительное превосходство препарата Церебролизин было продемонстрировано с помощью теста скорости ходьбы, теста с девятью отверстиями и стержнями, коммуникационной шкалы Гудгласса и Каплана и SF-36 (общий психический компонент) ($MW \geq 0,56$). Доля пациентов с синдромом игнорирования исходно была низкой в обеих группах (Церебролизин, $n=9$; плацебо, $n=10$); Церебролизин не оказывал влияния на данный показатель (тест вычеркивания линий и тест на выявление пропусков).

Объединенные результаты (данные по общему исходу, полученные с помощью процедуры Вэй–Лачин), выявили незначительно превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо, величина MW-эффекта составляла 0,62 (95% ДИ 0,58–0,65). Результаты анализа наблюдаемых случаев согласуются с результатами, полученными с использованием метода ПДПН анализа, $MW=0,61$ (95% ДИ 0,58–0,65; данные не представлены).

Безопасность и переносимость. В общей сложности 93,8% пациентам была проведена 21 инфузия (Церебролизин 96,2%; плацебо 91,3%). У 69,2% пациентов, получавших Церебролизин, зарегистрировано, по меньшей мере, одно НЯ по сравнению с 71,2% пациентов в группе плацебо. Большинство НЯ имели легкую степень (Церебролизин 76,1%; плацебо 69,8%). Обзор наиболее часто возникших во время лечения НЯ, описанных по меньшей мере у 5% пациентов в любой группе, приведен в таблице 3. У 3 (2,9%) пациентов из группы препарата Церебролизин и 7 (6,7%) из группы плацебо зарегистрированы серьезные НЯ (СНЯ), ни одно из которых не было оценено как связанное с исследуемыми препаратами (таблица 4). СНЯ в группе препарата Церебролизин включали: тяжелую периферическую ишемию, почечные колики (умеренная интенсивность) и острый инфаркт миокарда. Все данные СНЯ разрешились в течение периода исследования. В группе плацебо умерли 4 (3,8%) пациента. Причины: сепсис с острой почечной недостаточностью и комой, сепсис с полиорганной недостаточностью, ишемия кишечника и субдуральная и внутримозговая гематомы. Ни один из пациентов не умер в группе препарата Церебролизин. Низкая частота встречаемости СНЯ, возможно, объясняется длительной госпитализацией (22–23 дня для каждого пациента в соответствии с протоколом). Кроме того, предыдущие клинические исследования показали, что ранняя реа-

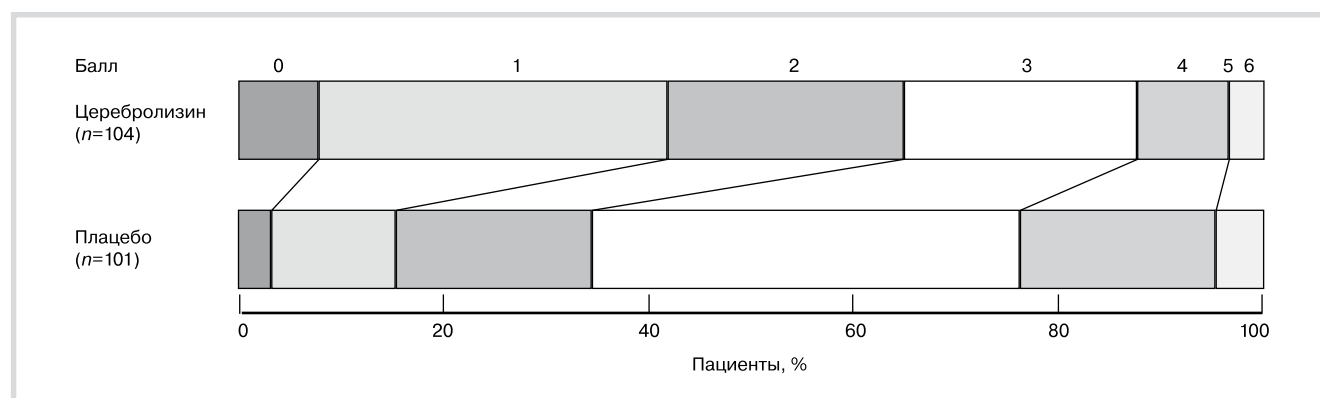


Рисунок 2. Распределение баллов по модифицированной шкале Ранкина. Кумулятивный (совокупный) процент (Церебролизин по сравнению с плацебо): 8,65 по сравнению с 2,97 (0), 42,31 по сравнению с 14,85 (1), 65,38 по сравнению с 33,66 (2), 88,46 по сравнению с 75,25 (3), 98,08 по сравнению с 96,04 (4), и 100,0 по сравнению с 100,0 (5). Определение баллов: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности: несмотря на наличие некоторых симптомов, способен выполнять все повседневные обязанности; 2 – легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять прежние обязанности в полном объеме, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 – умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи; 4 – выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справиться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 – тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, наблюдается недержание, требует постоянной помощи и присмотра персонала; 6 – мертв.

Таблица 3. Наиболее часто регистрируемые ВВЛНЯ ($y \geq 5\%$ пациентов; популяция для оценки безопасности)

Предпочтительный термин	Церебролизин (n=104) n (%) част	Плацебо (n=104) n (%) част
Инфекция мочевыводящих путей	13 (12,5) 15	17 (16,3) 18
Депрессия	11 (10,6) 11	10 (9,6) 10
Бессонница	6 (5,8) 6	4 (3,8) 4
Атеросклероз сонной артерии	5 (4,8) 5	5 (4,8) 5
Головная боль	6 (5,8) 8	3 (2,9) 3
Стеноз сонной артерии	6 (5,8) 6	2 (1,9) 3
Гипертензия	9 (8,7) 15	12 (11,5) 18
Цитолитический гепатит	10 (9,6) 10	8 (7,7) 8
Боль в верхней части живота	6 (5,8) 6	4 (3,8) 5

Примечание. Пациентов регистрировали только один раз для конкретного НЯ. ВВЛНЯ кодировали в соответствии с MedDRA 13.1. Част – частота, с которой было зарегистрировано каждое НЯ; ВВЛНЯ – возникшие во время лечения НЯ (возникшие впервые или усилившиеся после начала исследуемой терапии).

Таблица 4. Результаты по безопасности (популяция для анализа безопасности)

Параметр безопасности	Общее (n=208)	Церебролизин (n=104)	Плацеб (n=104)
Средняя продолжительность применения, сут	20,4	20,5	20,3
Пациенты с ВВЛНЯ, n (%)	146 (70,2)	72 (69,2)	74 (71,2)
Связанные с терапией, n (%)	44 (21,2)	22 (21,2)	22 (21,2)
Привели к отмене терапии, n (%)	7 (3,4)	2 (1,9)	5 (4,8)
Число ВВЛНЯ, n	400	201	199
Пациенты с ВВЛСНЯ, n (%)	10 (4,8)	3 (2,9)	7 (6,7)
Связанные с терапией, n (%)	0	0	0
Привели к отмене терапии, n (%)	6 (2,9)	1 (1,0)	5 (4,8)
Число ВВЛСНЯ, n	16	3	13
Случаи смерти пациентов, n (%)	4 (1,9)	0	4 (3,8)

Примечание. ВВЛНЯ – возникшее во время лечение НЯ, (возникло впервые или усилилось после начала исследуемой терапии); ВВЛСНЯ – возникшее во время лечение серьезное НЯ.

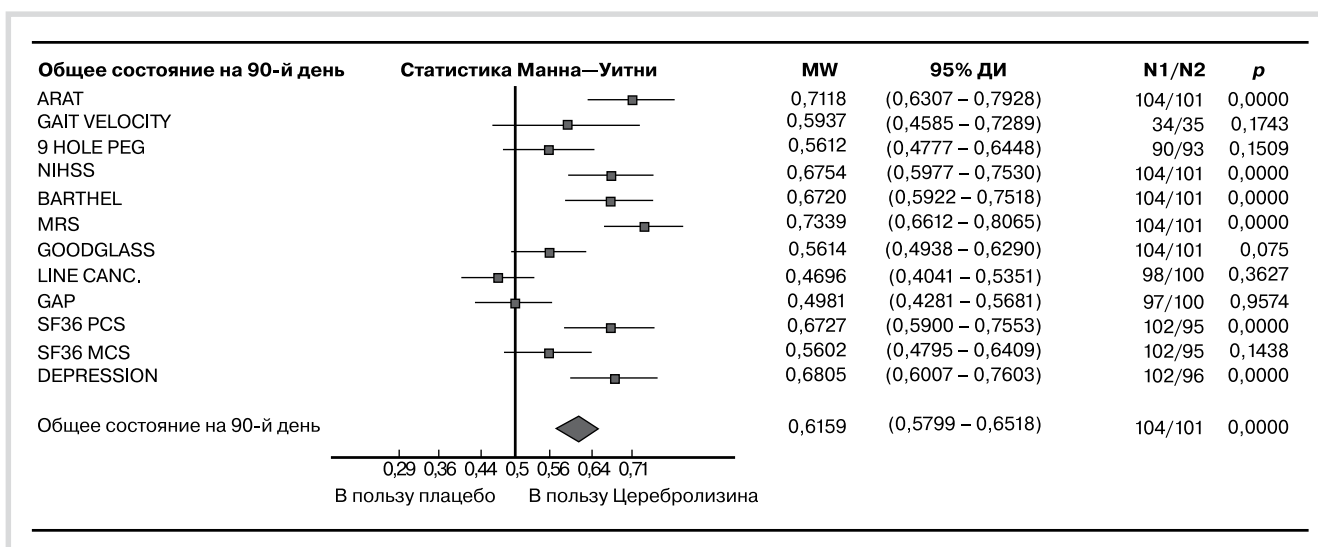


Рисунок 3. Общее состояние на 90-й день. Величины эффекта (Манна–Уитни [MW]) для отдельных и комбинированных параметров эффективности (процедура Вэй–Лачин) отражают изменения относительно исходного уровня в модифицированной популяции в соответствии с рандомизацией – с переносом данных последнего наблюдения (n=205). Анализы проведены с использованием многофакторного, направленного теста Вилкоксона. MCS – сводный компонент психического здоровья; mRS – модифицированная шкала Рэнкина; PCS – сводный компонент физического здоровья – качества жизни.

билитация может предотвратить острые осложнения после инсульта, такие как тромбоз глубоких вен, бронхопневмония, пролежни и депрессия, которые являются основными СНЯ во время острой фазы инсульта [50–56]. Показатели жизненно важных функций были схожи между группами лечения, при этом отсутствовали клинически значимые изменения данных факторов во время исследования. Лабораторные данные, классифицированные исследователями как клинически значимые, значимо не различались между группами лечения, в лабораторных данных не было обнаружено тенденций к специфическим отклонениям. В целом результаты анализа безопасности отражают ожидаемый уровень безопасности и переносимости для пациентов после острого ишемического инсульта.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты данного рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования пациентов с инсультом в острой фазе инсульта и на ранней стадии реабилитации продемонстрировали положительный эффект применения препарата Церебролизин по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, баллу по шкале ARAT и общему исходу спустя 90 дней. Балл по шкале ARAT и общий исход значимо отличались в соответствии с предварительно спланированным анализом первой линии и предварительно спланированным первичным анализом в подгруппах пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0. Данные результаты согласовывались при проведении анализа чувствительности с использованием методов ПДПН и анализа данных наблюдаемых случаев. Незначительные различия в тесте на равенство были обнаружены в отношении преждевременного выхода из исследования у пациентов с НЯ, у которых было зарегистрировано хотя бы 1 возникшее во время лечения НЯ, и у пациентов, у которых наблюдалось хотя бы 1 СНЯ.

В данном исследовании преимущественно принимали участие пациенты с умеренным или тяжелым инсультом (средний исходный балл по шкале NIHSS равен 9), т.к. гипотезообразующий анализ в подгруппах в предыдущем исследовании [28] выявил тенденцию к большей эффективности терапии препаратом Церебролизин у пациентов с баллом по шкале NIHSS более 12 ($n=246$). Данный анализ в подгруппах показал, что после терапии препаратом Церебролизин у пациентов наблюдается улучшение баллов по шкале NIHSS на 3 пункта на 90-й день по сравнению с группой плацебо, и выявил величину эффекта, указывающую на умеренное превосходство препарата Церебролизин по сравнению с плацебо для всех доменов комбинированной конечной точки (NIHSS, индекс Бартел и mRS). В настоящем исследовании для группы препарата Церебролизин были отмечены выраженные и значимые улучшения по сравнению с группой плацебо, и пациенты данной группы демонстрировали самые высокие баллы по шкале ARAT.

Примечательно, что данное исследование также подтверждает результаты предыдущего исследования, в котором Церебролизин вводили в течение 10 дней в качестве дополнительной терапии к внутривенному

введению тканевого активатора плазминогена, после чего отмечалось выраженное начальное улучшение [27]. Тем не менее с течением времени исчезали различия между этими двумя группами, и становились незначимыми через 90 дней после инсульта у 30,4% пациентов из группы препарата Церебролизин, у которых симптомы отсутствовали (балл mRS равен 0), по сравнению с 23,7% пациентов из группы плацебо. Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (балл mRS равен 1) наблюдалось у 21,4% пациентов из группы препарата Церебролизин и у 28,8% пациентов, получавших плацебо. Положительные эффекты от применения препарата Церебролизин в данном исследовании наблюдались в течение более длительного периода лечения, который составил 21 день. В данном исследовании также отмечены низкие темпы полного восстановления пациентов из группы плацебо. Как правило, менее благоприятные исходы по сравнению с ожидаемыми для контрольной группы могут объяснять более высокую эффективность в группе лечения. Тем не менее в данное исследование в первую очередь были включены пациенты с умеренным или тяжелым инсультом (среднее значение исходного балла по шкале NIHSS равнялось 9), что может объяснять низкий уровень спонтанного восстановления в группе плацебо. Однако данное предположение следует проверить в крупномасштабном рандомизированном исследовании. Невозможно напрямую сравнивать результаты данного исследования *CARS* с предыдущими исследованиями препарата Церебролизин, т.к. в данном исследовании обе группы активно участвовали в реабилитационной программе. Кроме того, раннее начало восстановительной терапии, возможно, оказало влияние на наблюдавшиеся исходы, что проявилось в более быстром начальном улучшении клинического состояния. Нейровосстановительная активность препарата Церебролизин может также положительно влиять на нейрореабилитацию.

Данное исследование спланировано в качестве поискового исследования фазы II. Его дизайн накладывает ограничения на качество полученных данных; поэтому результаты следует подтвердить в крупномасштабном исследовании фазы III. Кроме того, в будущих исследованиях следует оценить возможность обобщения полученных результатов на другие регионы и группы населения, перенесшие инсульт.

Были отмечены высокие показатели валидности, чувствительности, межэкспертной и интраэкспертной надежности первичного критерия эффективности по шкале ARAT [32, 57, 58]. Однако, каждое из этих значений отражает надежность при оценке в пределах одной организации. Увеличивающееся количество многоцентровых исследований острого инсульта подчеркивает важность снижения величины разброса между центрами, которая возникает при присвоении баллов оценки исхода [59].

Результаты анализа чувствительности балла по шкале ARAT согласуются с результатами первичного анализа, указывая, что вариабельность, наблюдаемая у пациентов с исходным баллом по шкале ARAT, равном 0, не оказывала значимого влияния на исходы исследования.

С учетом того, что пациенты с лакунарным или субтенториальным инсультом были исключены из данного исследования, анализ подтипов инсульта в соответствии с пораженной сосудистой территорией не производили.

■ ВЫВОДЫ

Данное исследование подтверждает, что Церебролизин оказывает положительный эффект на функциональное состояние и общий исход во время ранней реабилитации пациентов после инсульта. Все заранее спланированные анализы позволили получить статистически значимые результаты. Высокий процент пациентов с исходным баллом по шкале ARAT, равным 0, может ограничить возможность обобщения результатов mITT. Однако предварительно спланированный анализ в подгруппах пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0 продемонстрировал сопоставимую величину эффекта, подтверждая общие положительные результаты. Безопасность препарата Церебролизин была сопоставима с безопасностью плацебо, что указывает на положительное соотношение польза/риск для препарата Церебролизин.

Однако дизайн исследования накладывает ограничения на качество полученных данных. Предостережения касаются ограничений любых клинических исследований фазы II: небольшой размер выборки, неоднородность популяции, отсутствие центральной оценки ключевых конечных точек и возможный дисбаланс в группах лечения, не идентифицируемый с помощью обычного описания факторов риска. Таким образом, результаты следует подтвердить в крупномасштабном исследовании фазы III. Кроме того, в будущих исследованиях следует оценить возможность обобщения полученных результатов при анализе других регионов и популяций пациентов, перенесших инсульт.

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Австрия.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИНТЕРЕСАХ

Доктор Muresanu является координирующим исследователем исследования Церебролизин и восстановление после инсульта (CARS) и членом научно-консультативного совета Азиатско-Тихоокеанского исследования препарата Церебролизин при острых мозговых травмах и исследовании нейровосстановления (CAPTAIN). Доктор Muresanu сообщает о получении грантов/поддержки исследования от ЭВЕР Нейро Фарма. За написание данной статьи доктору Muresanu не был перечислен гонорар. Доктор Heiss входит в состав Консультативного совета и бюро Ораторов ЭВЕР Нейро Фарма. Доктора Heiss спонсирует фонд ольфа-Дитера Хейса, который входит в состав Общества Макса Планка. Доктор Hoemberg является членом Научно-консультативного совета исследования CAPTAIN. Доктор Vajenagu является главным исследователем CARS. Доктор Vajenagu сообщает о получении грантов/поддержки научных исследований от ЭВЕР Нейро Фарма. Доктор Popescu является главным исследователем CARS. Доктор J.C. Vester является старшим консультантом по биометрике в IDV. J.C. Vester является членом Консультативного совета ЭВЕР Нейро Фарма. За написание данной статьи J.C. Vester не был перечислен гонорар. Доктор Rahlfs является сотрудником IDV и консультантом ЭВЕР Нейро Фарма и получает гонорары за данную деятельность. За написание данной статьи доктор Rahlfs не получал гонорар. Доктор Doppler, Meier и Moessler являются сотрудниками ЭВЕР Нейро Фарма. Доктор Guekht является главным исследователем исследования CARS2. Доктор Guekht сообщает о получении грантов/поддержки научных исследований от ЭВЕР Нейро Фарма.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369:448–457.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–2128.
- Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischemic stroke, update August 2014. *Stroke.* 2014;45:e222–e225.
- Pierot L., Soize S., Benaissa A., Wakhloo A.K. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke.* 2015;46:909–914.
- Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11–20.
- Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009–1018.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019–1030.
- Saver J.L., Smith E.E., Fonarow G.C., Reeves M.J., Zhao X., et al; GWTG-Stroke Steering Committee and Investigators. The «golden hour» and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke.* 2010;41:1431–1439.
- Zahuranec D.B., Majersik J.J. Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment. *Neurology.* 2012;79(13 Suppl. 1): S22–S25.
- O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol.* 2006;59:467–477.
- Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies. *Pharmacology.* 2013;92:324–334.
- Xu S.Y., Pan S.Y. The failure of animal models of neuroprotection in acute ischemic stroke to translate to clinical efficacy. *Med Sci Monit Basic Res.* 2013;19:37–45.
- Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute

- ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:2942–2950.
14. Hossmann K.A. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:1310–1316.
 15. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today*. 2012;48 (suppl A):3–24.
 16. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108:459–473.
 17. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013;44:1965–1972.
 18. Gutmann B., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M., Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res*. 2002;4:59–65.
 19. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke*. 2005;36:1790–1795.
 20. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*. 2012;16:2861–2871.
 21. Ren J., Sietsma D., Qiu S., Moessler H., Finklestein S.P. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:25–31.
 22. Hanson L.R., Liu X.F., Ross T.M., Doppler E., Zimmermann-Meinzing S., Moessler H., et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotect Neuroreg* 2009;1:60–66.
 23. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88:3275–3281.
 24. 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. *Zh Nevropatol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2004;S11:51–55.
 25. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H.; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112:415–428.
 26. Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD007026.
 27. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013;8:95–104.
 28. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z., Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012;43:630–636.
 29. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B., Schabitz W.R. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. *Stroke*. 2006;37:1129–1136.
 30. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drugs - future approaches to treatment of neurological disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;106:291–294.
 31. Stan A.D., Badiou A., Birlé C., Blesneag A.V., Opincariu I., Iancu M., et al. The influence of neurotrophic factors treatment on stroke volume. *Ro J Neurol*. 2013;3:124–129.
 32. Lyle R.C. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981;4:483–492.
 33. Posteraro L., Formis A., Grassi E., Bigli M., Nati P., Proietti Bocchini C., et al. Quality of life and aphasia. Multicentric standardization of a questionnaire. *Eura Medicophys*. 2006;42:227–230.
 34. Goodglass H. and Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.
 35. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery. *Statist Med*. 2006;25: 541–542.
 36. Rothmann M.D., Wiens B.L., Chan I.S. Chapter 12.5: Ordinal data. In: Rothmann MD, Wiens BL, Chan IS, eds. *Design and Analysis of Non-Inferiority Trials*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2011: 353–356.
 37. Munzel U., Hauschke D. A nonparametric test for proving non-inferiority in clinical trials with ordered categorical data. *Pharmaceut Statist*. 2003;2:31–37.
 38. Kieser M., Friede T., Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Stat Med*. 2013;32:1707–1719.
 39. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
 40. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care*. 1988;4:637–642.
 41. Whitehead J., Branson M., Todd S. A combined score test for binary and ordinal endpoints from clinical trials. *Stat Med*. 2010;29: 521–532.
 42. Lu M., Tilley B.C.; NINDS t-PA Stroke Trial Study Group. Use of odds ratio or relative risk to measure a treatment effect in clinical trials with multiple correlated binary outcomes: data from the NINDS t-PA stroke trial. *Stat Med*. 2001;20:1891–1901.
 43. Tilley B.C., Marler J., Geller N.L., Lu M., Legler J., Brott T., et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1996;27:2136–2142.
 44. Wei L.J., Lachin J.M. Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations. *J Am Stat Assoc*. 1984;79:653–661.
 45. Lachin J.M. Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations. *Stat Med*. 1992;11:1151–1170.
 46. Tamhane A., Dmitrienko A. Analysis of multiple endpoints in clinical trials. In: Dmitrienko A., Tamhane A.C., Bretz F., eds. *Multiple Testing Problems in Pharmaceutical Statistics*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2009:131–163.
 47. Chang B.S., Lowenstein D.H.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60:10–16.
 48. Biester K., Lange S., Kaiser T., Potthast R. High dropout rates in trials included in Cochrane reviews. Paper Presented at: XIV Cochrane Colloquium. Dublin, Ireland; 2006.
 49. Higgins J.P., Altman D.G., Sterne J.A. Chapter 8: Assessing risk

- of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed January 13, 2015.
50. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*. 2008;39:390–396.
51. Cumming T.B., Thrift A.G., Collier J.M., Churilov L., Dewey H.M., Donnan G.A., et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke*. 2011;42:153–158.
52. Craig L.E., Bernhardt J., Langhorne P., Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke*. 2010;41:2632–2636.
53. Sundseth A., Thommessen B., Rønning O.M. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012;43:2389–2394.
54. Diserens K., Moreira T., Hirt L., Faouzi M., Grujic J., Bieler G., et al. Early mobilization out of bed after ischaemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2012;26:451–459.
55. Bernhardt J., Thuy M.N., Collier J.M., Legg L.A. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD006187.
56. Kwakkel G., van Peppen R., Wagenaar R.C., Wood Dauphinee S., Richards C., Ashburn A., et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2529–2539.
57. Hsieh C.L., Hsueh I.P., Chiang F.M., Lin P.H. Inter-rater reliability and validity of the action research arm test in stroke patients. *Age Ageing*. 1998;27:107–113.
58. Platz T., Pinkowski C., van Wijck F., Kim I.H., di Bella P., Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil*. 2005;19:404–411.
59. Yozbatiran N., Der-Yeghiaian L., Cramer S.C. A standardized approach to performing the action research arm test. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22:78–90.