

Комбинированное применение Церебролизина совместно с реабилитационными мероприятиями способствует восстановлению двигательных функций у пациентов с тяжёлым моторным дефицитом после инсульта

Won Hyuk Chang^{1†}, Chang-hyun Park^{1†}, Deog Young Kim², Yong-Il Shin³, Myoung-Hwan Ko⁴, Ahee Lee⁵, Shin Yi Jang⁶ и Yun-Hee Kim^{1,5*}

Резюме

Предпосылки: Церебролизин представляет собой нейропептидный препарат с нейропротекторным и нейровосстанавливающим действием. Комбинированная терапия препаратом Церебролизин совместно со стандартизированной программой реабилитации может обладать потенциальным синергическим действием в подострой стадии инсульта. Целью данного исследования было оценить, обеспечивает ли Церебролизин дополнительное восстановление двигательных функций при его комбинированном применении с реабилитационными мероприятиями у пациентов с умеренным или тяжёлым моторным дефицитом в подострой стадии инсульта.

Методы: Данное исследование фазы IV представляло собой проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Всего 70 пациентов (Церебролизин n=35, плацебо n=35) с умеренным и тяжёлым нарушением двигательных функций были включены в исследование в течение 7 дней после развития инсульта и были рандомизированы на получение 21-дневной терапии препаратом Церебролизин или плацебо в дополнение к стандартизированной реабилитационной терапии. Состояние пациентов оценивалось исходно, сразу после завершения терапии, а также через 2 и 3 месяца после развития инсульта. Пластичность моторной системы была оценена с помощью диффузионно-тензорной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя.

Результаты: В обеих группах было продемонстрировано статистически достоверное улучшение двигательной функции ($p < 0,05$); однако значимой разницы между группами обнаружено не было. В подгруппе исходно с тяжёлым моторным дефицитом значимо более выраженное улучшение двигательных функций было продемонстрировано в группе препарата Церебролизин по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Эффекты препарата Церебролизин были продемонстрированы в виде ограниченного увеличения коэффициента диффузии кортико-спинального пути и в виде восстановления межнейрональных связей сенсомоторной коры.

Вывод: Комбинированная терапия Церебролизином совместно со стандартными реабилитационными мероприятиями в подострой стадии инсульта оказывает дополнительное положительное воздействие в отношении восстановления двигательных функций и пластических изменений кортико-спинального тракта у пациентов с тяжёлым моторным дефицитом после инсульта

Регистрация исследования: NCT01996761 (5 ноября 2013 г.)

Ключевые слова: Церебролизин, сканирование, восстановление двигательной функции, реабилитация, инсульт, терапия подострой стадии

* Письма направлять: yunkim@skku.edu

Chang-hyun Park являлся автором с равным вкладом в работу.

† Авторы с одинаковым вкладом в работу.

¹ Отделение физиотерапии и реабилитационной терапии, Центр профилактики и реабилитации, Институт сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, Медицинский центр Самсунг, 50 Ирвон-донг, Каннам-гу, Сеул 135-710, Корея

⁵ Отделение медицинских наук и технологии, Отделение по вопросам исследований и обращения с медицинскими приборами, Передовой институт медицинских наук и технологий Самсунг (SAIHST), Университет Сонгюнган, Сеул, Корея

Более подробную информацию об авторах см. в конце статьи.



© 2016 Chang et al. 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. В соответствии с лицензией Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) данные, представленные в настоящей статье, являются общедоступными, если не указано иное.

Общая информация

с [3]. В частности, подострая стадия инсульта является критическим периодом времени, в течение которого головной мозг наиболее восприимчив к воздействию реабилитационной терапии [4–6].

Церебролизин (ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Австрия) представляет собой нейропептидный препарат, состоящий из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот и обладающий нейропротекторным и нейровосстанавливающим действием [7]. В недавно опубликованных исследованиях была продемонстрирована тенденция к развитию благоприятных исходов у пациентов с острым инсультом при применении препарата Церебролизин [8, 9]. В частности, было показано, что Церебролизин усиливает нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [10], что свидетельствует о способности данного препарата стимулировать реабилитационный потенциал головного мозга после повреждения. Положительная регуляция нейрогенеза является естественным процессом и играет важную роль в восстановлении неврологических функций после развития ишемического инсульта [7]. Таким образом, Церебролизин может ускорять данный процесс при инсульте. Более того, было продемонстрировано нейротрофическое действие препарата Церебролизин за счет имитации естественных нейротрофических факторов в дополнение к ранее упомянутым эффектам [11]. Учитывая то, что в подострой фазе инсульта естественная адаптация к повреждениям протекает быстро и представляет собой широкомасштабный процесс [4–6], эта фаза будет представлять собой наиболее подходящее временное окно для усиления нейротрофического действия такого лекарственного препарата с направленным действием, как Церебролизин. Однако до настоящего времени не проводили клинические исследования подострой стадии инсульта с изучением возможного синергического эффекта комбинирования терапии препаратом Церебролизин и стандартной программы реабилитации.

Целью данного исследования была оценка эффективности препарата Церебролизин в отношении обеспечения дополнительного улучшения двигательной функции при применении его совместно с реабилитационными мероприятиями у пациентов с умеренным и тяжёлым двигательным дефицитом в подострой фазе инсульта. Эффекты препарата Церебролизин на нейропластичность были изучены при использовании функциональных нейровизуализирующих методик.

Методы

Участники исследования

Пациентов включали в исследование в течение первых 7 дней после развития инсульта при условии, что они соответствовали следующим критериям: наличие первичного коркового, подкоркового либо корково-подкоркового одностороннего инфаркта, подтвержденного при помощи компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ)

головного мозга; нарушение двигательной функции умеренной и тяжелой степени (общая оценка по шкале Фугл-Мейера (FMA) 0-84) [12]; госпитализация; возраст 18-80 лет.

Критериями исключения были прогрессирующий или нестабильный инсульт; наличие в анамнезе или во время исследования активного неврологического или психического заболевания; наличие в анамнезе значимой алкогольной или наркотической зависимости в пределах последних 3 лет; заболевание печени, почек, сердца или лёгких тяжёлой стадии; ожидаемая выживаемость менее 1 года; значительное снижение сознания на момент рандомизации (оценка ≥ 2 балла по пункту 1a Шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS)); беременность или период грудного вскармливания; любое состояние, являющееся противопоказанием к применению препарата Церебролизин, включая аллергию на препарат Церебролизин; участие в другом исследовании инсульта; отклонение от нормы данных лабораторных показателей или сердечно-легочная недостаточность, препятствующие проведению физиотерапии; применения ранее пептидов, полученных из головного мозга свиньи. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, протокол исследования был одобрен экспертным советом организаций (ЭСО) каждого из участвующих исследовательских центров (ЭСО медицинского центра Самсунг (SMC) (2010-09-084, ведущий этический комитет), ЭСО больницы Северанс (4-2012-0308), ЭСО Больницы Янгсан Пусанского национального университета (PNUYH) (02-2010-057) и ЭСО Больницы национального университета Чонбук (CUH) (2010-10-154)).

Дизайн исследования

Данное исследование фазы IV представляло собой проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Визит скрининга был проведен в пределах 7 дней после развития инсульта; были документально зафиксированы демографические данные, анамнез, данные физикального обследования и лабораторных исследований. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на получение 21-дневного курса терапии (дни 8-28) препаратом Церебролизин или плацебо в дополнение к стандартизированной реабилитационной терапии. Церебролизин применяли один раз в сутки в дозировке 30 мл при разведении раствором натрия хлорида (общий объем раствора для инфузии составлял 100 мл) и вводили посредством внутривенной инфузии в течение 30 минут. Пациенты из группы плацебо получали 100 мл раствора натрия хлорида. Кроме того, все пациенты получали стандартную реабилитацию, включавшую 2 ч физиотерапии и 1 ч трудовой терапии ежедневно в рабочие дни (с понедельника по пятницу). До включения в исследование со всеми пациентами проводили в палатах упражнения в диапазоне пассивных движений, комплексную реабилитационную терапию не проводили. После исходной оценки (день 8; T0) эффективность и безопасность препарата оценивали сразу после завершения лечения (день 29; T1; конечная точка исследования), а также через два (день 60; T2) и три (день 90; T3) месяца после развития инсульта. Изменения нейропластичности двигательной сети оценивали с помощью диффузионно-тензорной томографии (ДТТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (фМРТп) во временных точках T0, T1 и T3. Продолжительность исследования для каждого пациента составляла 90 дней.

Исходная степень тяжести инсульта

Степень тяжести инсульта в точке T0 была зафиксирована при использовании шкалы NIHSS у всех включенных в исследование пациентов [13]. Кроме того, данные МРТ о структурных изменениях во временной точке T0 были использованы для оценки исходного объема очага поражения головного мозга у пациентов. Данные были преобразованы в той же системе координат, что и модель головного мозга, в соответствии с пространством

координат Монреальского неврологического института (MNI) при помощи функции New Segment в программе статистического параметрического картирования (SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Очаг поражения у каждого пациента был вручную отмечен на стандартизированном структурном изображении и затем сохранен в виде бинарной маски изображения. Было подсчитано число вокселей для каждой маски поражения, объем поражения был определен посредством умножения числа вокселей на размер вокселя.

Оценка двигательной функции

Двигательную функцию оценивали с помощью ФМА исходно (T0), сразу после завершения терапии (T1), через два (T2) и три (T3) месяца после развития инсульта. ФМА регистрировали отдельно для верхней конечности (ФМА-ВК), нижней конечности (ФМА-НК) и в виде общего балла (ФМА-ОБ). ФМА является общепризнанным валидированным и достоверным показателем степени тяжести нарушения двигательной функции в различных временных точках восстановления после инсульта [14].

Оценка пластичности двигательной сети

Оценка пластичности двигательной сети была основана на данных сканирования, полученных при ДТТ и фМРТп.

Данные ДТТ были собраны с использованием МР-томографа 3 Тесла. У каждого пациента были получены 46 изображений всего головного мозга с использованием последовательности одноимпульсной эхо-планарной томографии. Набор данных включал 45 изображений с высоким коэффициентом диффузии (значение $b=1000$ с/мм²) в 44 направлениях диффузии и одно изображение без коэффициента диффузии. Каждое изображение включало 60 аксиальных срезов толщиной 2,25 мм с плоскостным разрешением 1,96×1,96 мм. Данные были предварительно обработаны с использованием панели инструментов для работы с диффузно-взвешенными изображениями (FDT), являющейся частью библиотеки программ (FSL) для обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга (fMRIB) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) [15]. Для каждого вокселя был смоделирован тензор диффузии, и на основании тензора диффузии были рассчитаны фракционная анизотропия (ФА), аксиальная диффузия (АД) и радиальная диффузия (РД) [16]. Карты параметров ДТТ в естественном пространстве координат отдельных пациентов были преобразованы в пространство координат MNI. В качестве альтернативного подхода к трактографии кортикоспинального тракта (КСТ) каждого пациента была создана модель КСТ на основании данных здоровых лиц из контрольной группы, которую использовали для стандартизированной оценки целостности кортикоспинального тракта при работе с результатами ДТТ [17]. Для создания модели КСТ у 23 здоровых лиц из контрольной группы в соответствующем возрастном диапазоне (средний возраст 53,5±4,8 года) была проведена вероятностная трактография КСТ. Связанные с кортикоспинальным трактом параметры ДТТ были рассчитаны как средние значения для всей модели КСТ, а не для отдельных участков, представляющих интерес и включающих лишь часть модели КСТ. У отдельных пациентов связанные с КСТ ФА, АД и РД были рассчитаны для КСТ ипсилатерального поражению полушария (ФА_{ипси}, АД_{ипси} и РД_{ипси}).

Данные функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (фМРТп) были собраны при помощи того же томографа, что и данные ДТТ. У каждого пациента были получены 100 изображений всего головного мозга с использованием эхо-планарной последовательности на основе градиентного эха (время повторения=3000 мс, время эхо=35 мс). Каждое изображение включало 35 аксиальных срезов толщиной 4,00 мм с плоскостным разрешением 1,72×1,72 мм. Предварительная обработка данных была

выполнена при помощи программы SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и программы обработки данных фМРТ в состоянии покоя DPARSF (<http://rfmri.org/DPARSF>). Этапы предварительной обработки включали пространственную перестройку для получения усредненного изображения; нормализацию по той же системе координат, в которую была помещена модель головного мозга в соответствии с пространством координат MNI; пространственное сглаживание с гауссовым ядром при длительности импульса на уровне половины амплитуды (FWHM) 4 мм; устранение систематического смещения либо тренда; регрессию таких нежелательных ковариат, как сигналы от спинномозговой жидкости и белого вещества головного мозга; полосовую фильтрацию в диапазоне частот от 0,01 до 0,08 Гц.

При оценке сенсомоторной сети на основании функциональной связности в состоянии покоя репрезентативное время отклика нейронов первичной моторной коры (M1) в ипсилатеральном полушарии служило эталоном при определении коэффициентов корреляции с временем отклика всех других участков головного мозга. В каждой группе пациентов сенсомоторная сеть была отображена при помощи пороговых значений, заданных на параметрической статистической карте величин t , которые были рассчитаны на основании одновыборочного t -критерия для сенсомоторных сетей отдельных пациентов; при этом пороговое p -значение составляло 0,05 при групповой ошибке с поправкой на множественность сравнений с кластеробразующим порогом p -значения 0,001. Кроме того, для количественной оценки степени симметрии сенсомоторной сети мы рассчитали индекс латерализации (ИЛ) между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга (SM1) при помощи карты коэффициентов корреляции. Для вокселей, значения которых превышали 95 перцентиль на карте, ИЛ был определен как различие в соотношении вокселей в SM1 на ипсилатеральной и контралатеральной пораженной сторонах; таким образом, приближающееся к 0 значение ИЛ обозначало симметрию функциональной связности, аналогичную таковой для сенсомоторной сети у здоровых лиц.

Анализ безопасности

При скрининге был собран полный анамнез, проведено физикальное обследование, включавшее, в том числе, определение показателей жизненно важных функций. Лабораторные данные (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) оценивали во время всех визитов в рамках исследования, от исходного (T0) до 90 дня (T3). После подписания информированного согласия все нежелательные явления документировали и оценивали по тяжести и причинно-следственной связи.

Статистический анализ

Объем выборки был определен заранее, исходя из 2-стороннего независимого t -критерия с величиной α , равной 0,05, и мощности 80%. Объем выборки был определен как достаточный для выявления различия (δ) 0,20 в улучшении результатов ФМА-ОБ в период от T0 до T1, величина ФМА-ОБ служила оценкой первичного исхода исследования; при этом согласно расчетам, на основании результатов предыдущего аналогичного исследования, выполненного нашей группой, соответствующие стандартные отклонения составили 0,27 [18]. С помощью формулы Лера ($16/(\delta/\sigma)$) [19] и с учетом частоты досрочного исключения из исследования 15% было рассчитано, что необходимое количество участников исследования составляет 70 человек.

В данном исследовании основной анализ был проведен в популяции в соответствии с рандомизацией (ИТТ) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПДПН); эта популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и которым была проведена исходная оценка и, как минимум, одна оценка первичной конечной точки после исходного определения

(популяция полного анализа). ПДПН характеризуется заменой отдельных отсутствующих значений последним доступным значением соответствующей переменной. Популяция анализа безопасности включала всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Также был проведен заранее запланированный стратифицированный анализ данных пациентов с тяжёлым исходным нарушением двигательных функций (FMA-ОБ <50) и умеренным исходным нарушением двигательных функций ($50 \leq \text{FMA-ОБ} \leq 84$) [20].

Для проведения статистического анализа было использовано программное обеспечение SPSS версии 21.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Различие по непрерывным исходам между группами препарата Церебролизин и плацебо было оценено при помощи независимого t-критерия. Различия по частоте исходов были протестированы при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для оценки эффектов препарата Церебролизин во всех временных точках мы использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями в динамике для параметрических данных с нормальным распределением; при этом время являлось внутрииндивидуальным фактором, а группа (Церебролизин в сравнении с плацебо) межиндивидуальным фактором. Для внесения поправки на множественность сравнений была использована поправка Бонферрони. Большие значения F-критерия при проведении ANOVA с повторными измерениями означают, соответственно, малые p-значения. Влияние на FMA в точке T3 и улучшение данного показателя по сравнению с исходной величиной было проанализировано при помощи модели линейной регрессии с одной независимой переменной в группе. Данный анализ был проведен с целью оценки характера восстановления двигательных функций в точке T3 для каждой группы. Значения $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты

В данное исследование было включено всего 70 пациентов (Рисунок 1) в четырех исследовательских центрах. Все пациенты получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата (Церебролизин $n=35$; плацебо $n=35$) и, следовательно, составили популяцию анализа безопасности. Девять пациентов досрочно прекратили участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями (геморрагическая трансформация; плацебо $n=1$), отзывом информированного согласия (Церебролизин $n=2$, плацебо $n=5$) или нарушением протокола (Церебролизин $n=1$). У четырёх пациентов (Церебролизин $n=1$, плацебо $n=3$) отсутствовали данные после исходной оценки, и они были исключены из популяции ИТТ-анализа (Церебролизин $n=34$, плацебо $n=32$). Средний возраст пациентов составлял $64,2 \pm 11,5$ года, доля мужчин составляла 77,9%, средняя оценка по шкале NIHSS составляла $7,6 \pm 5,4$ балла. Исходно значимые различия между группами в популяции ИТТ-анализа по общим характеристикам, характеристикам инсульта или проведении тромболитической терапии отсутствовали (Таблица 1). Была отмечена тенденция к более высокой доле пациентов с артериальной гипертензией и аритмией в группе препарата Церебролизин и относительно более высокой доле пациентов с гиперлипидемией, ишемической болезнью сердца и окклюзией мелких сосудов в группе плацебо; однако данные различия не являлись статистически значимыми. В точке T0 значимые различия между двумя группами по шкале NIHSS, объёму поражения и моторному дефициту по шкале FMA отсутствовали. Кроме того, в точке T0 не было отмечено значимых различий между двумя группами (Церебролизин $n=6$, плацебо $n=4$) по наличию синдрома игнорирования при оценке по шкале NIHSS. При проведении анализа в подгруппах пациентов с исходным тяжёлым нарушением двигательных функций и исходным нарушением двигательных функций умеренной тяжести значимые различия по исходным характеристикам между группами препарата Церебролизин и плацебо также отсутствовали.

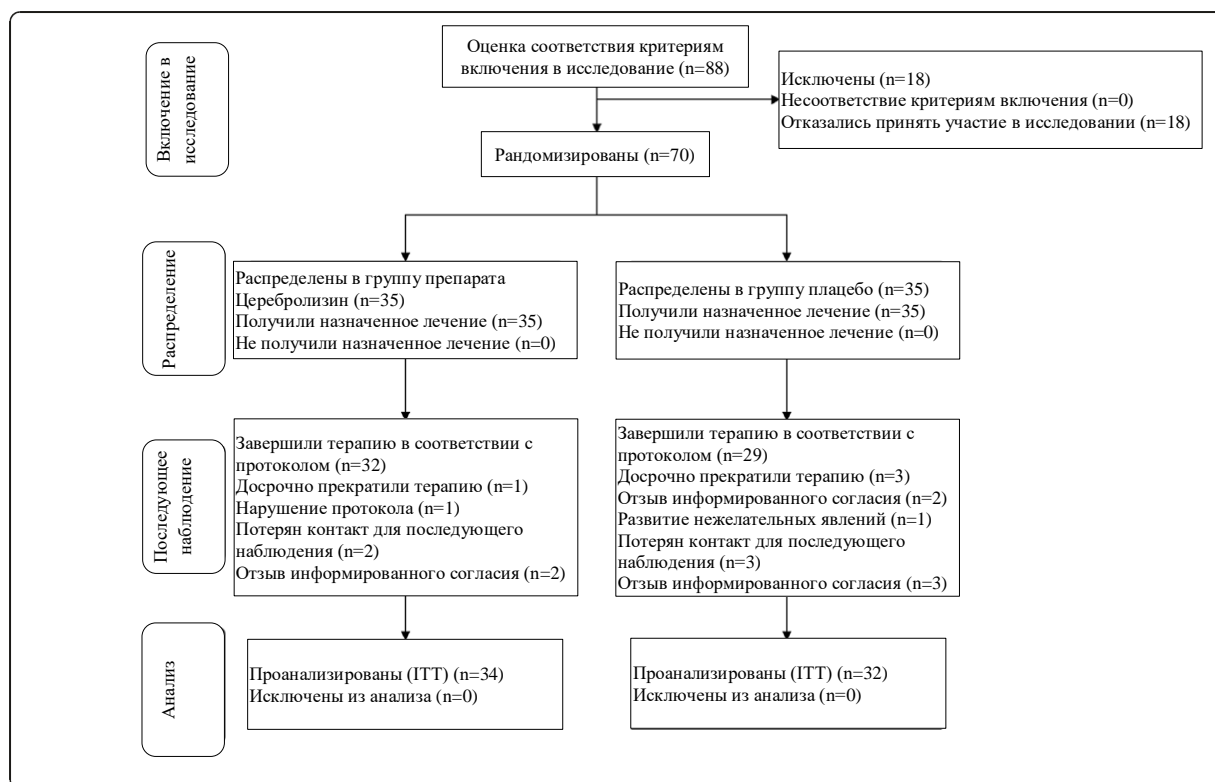


Рисунок 1 Включение в исследование и распределение по группам всех пациентов, принимавших участие в клиническом исследовании. ITT, в соответствии с рандомизацией

Таблица 1 Сравнение исходных характеристик (популяция ITT-анализа)

Демографический параметр	Церебролизин (n=34)	Плацебо (n=32)
Мужской пол: N (%)	29 (82,9)	24 (72,7)
Средний возраст: лет (СО)	64,7 (10,1)	63,0 (10,6)
Средняя масса тела: кг (СО)	65,4 (11,3)	66,7 (12,7)
Средний рост: см (СО)	165,7 (8,6)	165,7 (9,6)
Распространенность факторов риска: N (%)		
Артериальная гипертензия	20 (57,1)	11 (33,3)
Гиперлипидемия	1 (2,9)	4 (12,1)
Сахарный диабет	10 (28,6)	9 (27,3)
Аритмия	3 (8,6)	0 (0,0)
Ишемическая болезнь сердца	3 (8,6)	4 (12,1)
Сторона инсульта: N (%), правая: левая	14 (41,2): 20 (58,8)	20 (62,5): 12 (37,5)
Этиология инсульта: N (%)		
Атеросклероз крупной артерии	13 (38,2)	11 (34,4)
Окклюзия мелких сосудов	10 (29,4)	14 (43,8)
Кардиоэмболия	7 (20,6)	4 (12,5)

Демографический параметр	Церебролизин (n=34)	Плацебо (n=32)
Другие установленные причины	1 (2,9)	1 (3,1)
Неуточненный ишемический инсульт	3 (8,8)	2 (6,3)
Зона поражения: N, корковая: подкорковая: корковая-подкорковая	7: 6: 21	8: 3: 22
Характеристики зоны поражения		
Кора	7	8
Кора/БГ/ВК	3	0
Кора/БГ/ВК/лучистый венец	3	1
Кора/лучистый венец	0	2
БГ/ВК	9	14
БГ/ВК/лучистый венец	3	3
Лучистый венец	8	3
Таламус	1	2
Начальное лечение инсульта: N		
Внутривенный тромболитис	5	3
Внутриартериальный тромболитис	1	2
Внутриартериальная тромбэктомия	2	2
Исходная степень тяжести инсульта: среднее значение (СО)		
Шкала NIHSS	8,4 (5,8)	7,0 (4,9)
Объем поражения: см ³	15,560 (27,023)	19,253 (18,846)
Общее количество баллов FMA	42,0 (24,2)	42,2 (28,5)
FMA-верхняя конечность	24,6 (18,8)	26,7 (20,7)
FMA-нижняя конечность	17,4 (9,5)	15,5 (10,0)

ИТТ, в соответствии с рандомизацией; БГ, базальные ганглии; ВК, внутренняя капсула; NIHSS, Национальный институт здравоохранения США; FMA, оценка по шкале Фугл-Мейера.

Оценка двигательной функции

В популяции анализа ИТТ-ПДПН показатели FMA в динамике значительно улучшились в обеих группах. Однако при анализе ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано отсутствие значимого эффекта взаимодействия между временем и типом вмешательства при оценке по результатам FMA (FMA-ОБ, FMA-ВК и FMA-НК). В точке Т3 значимые различия между группами в отношении улучшения результатов FMA (FMA-ОБ, FMA-ВК и FMA-НК) отсутствовали. Наблюдалась тенденция к более выраженному улучшению FMA-ОБ и FMA-ВК в группе препарата Церебролизин, однако, без достижения статистически значимой величины (Рисунок 2).

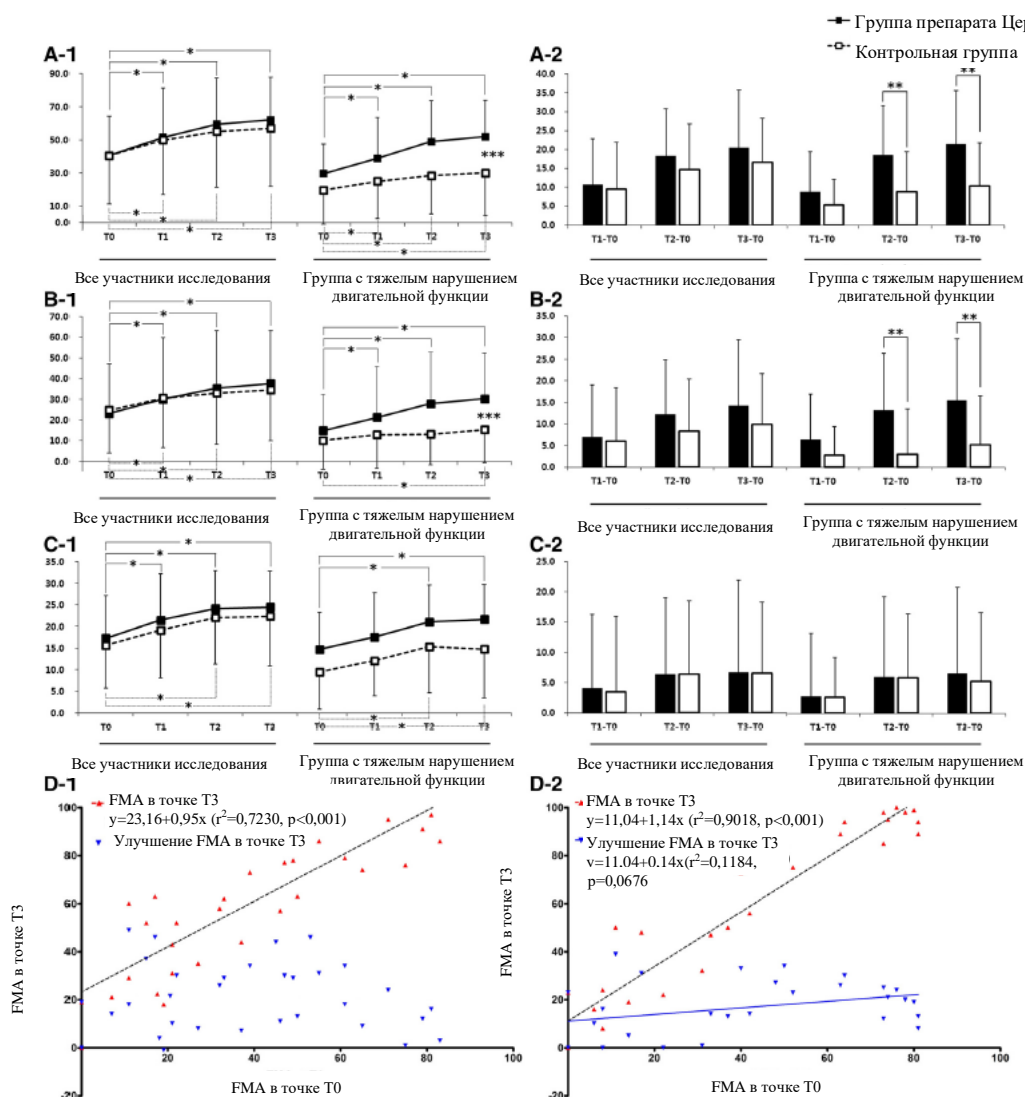


Рисунок 2 Изменения показателей оценки по шкале Фугл-Мейера (FMA) в группах препарата Церебролизин (30 мл/сутки) и плацебо по сравнению с исходным уровнем (день 8, T0), сразу после завершения терапии (день 29, T1), а также через два (день 60, T2) и три (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Анализ был проведен в популяции в соответствии с рандомизацией (ИТТ) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПДПН) при отсутствующих данных, а также в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени (ИТТ-ПДПН, FMA <50). Популяция ИТТ-ПДПН включала всего 66 пациентов (Церебролизин n=34, плацебо n=32), в подгруппу вошли, в общей сложности, 37 пациентов (Церебролизин n=20, плацебо n=17). Продемонстрированы динамика (1) и улучшение по сравнению с исходным уровнем (2) для общего балла FMA (a), показателя FMA для верхних (b) и нижних конечностей (c) в общей популяции (левая часть) и в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени (правая часть); d - в анализе линейной регрессии продемонстрировано наличие значимой связи между FMA-ОБ в точках T0 и T3 в обеих группах терапии (красные точечные отметки и пунктирные линии, группа препарата Церебролизин, d-1; группа плацебо, d-2). Улучшение FMA-ОБ в точке T3 не продемонстрировало связи с исходным результатом в точке T0 в группе препарата Церебролизин (d-1) (синие точечные отметки), в то время как в группе плацебо была продемонстрирована тенденция к наличию связи между двумя данными измерениями (d-2) (синие точечные отметки и сплошная линия). * $p<0,05$ между временными точками в каждой группе; ** $p<0,05$ между двумя группами; *** $p<0,005$ между группами в динамике (ANOVA с повторными измерениями).

При анализе ИТТ-ПДПН в подгруппах пациентов с нарушением двигательных функций тяжелой степени в точке T0 (n=37; Церебролизин n=20, плацебо n=17; FMA-ОБ в

точке T0 <50) с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями был продемонстрирован значимый эффект взаимодействия между временем и типом вмешательства при оценке по результатам ФМА-ОБ ($F_{3,102}=4,596$, $p < 0,05$) (Рисунок 2a-1, правая часть) и ФМА-ВК ($F_{3,102}=3,605$, $p < 0,05$) (Рисунок 2b-1, правая часть). Также в точках T2 и T3 была отмечена значимая разница между группами по ФМА-ОБ (Рисунок 2a-2, правая часть) и ФМА-ВК (Рисунок 2b-2, правая часть). В анализе линейной регрессии была продемонстрирована связь между результатами ФМА-ОБ в точках T0 и T3 в обеих группах терапии (Церебролизин $r^2=0,7230$, $p < 0,001$, Рисунок 2d-1; плацебо $r^2=0,9018$, $p < 0,001$, Рисунок 2d-2). Однако улучшение ФМА-ОБ в точке T3 демонстрировало отсутствие связи с исходным результатом (T0) в группе препарата Церебролизин ($r^2=0,0086$, $p=0,6137$, Рисунок 2d-1), в то время как в группе плацебо была продемонстрирована тенденция к наличию связи между этими двумя измерениями ($r^2=0,1184$, $p=0,0676$, Рисунок 2d-2).

При анализе ИТТ-ПДПН в подгруппах пациентов с нарушением двигательной функции умеренной степени в точке T0 ($n=29$; Церебролизин $n=14$, плацебо $n=15$; $50 \leq \text{ФМА-ОБ}$ в точке T0 ≤ 84) с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано отсутствие значимого эффекта взаимодействия между временем и типом вмешательства по результатам ФМА (ФМА-ОБ, ФМА-ВК и ФМА-НК).

Оценка пластичности моторной сети

При исследовании КСТ при помощи ДТТ на основании анализа ИТТ-ПДПН в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени в точке T0 с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано значимое взаимодействие между временем и типом вмешательства для АД_{ипси} ($F_{2,59}=2,831$, $p < 0,05$, Рисунок 3b-1) и РД_{ипси} ($F_{2,59}=3,490$, $p < 0,05$, Рисунок 3c-1). Более того, были отмечены значимые различия между двумя группами по изменениям АД_{ипси} и РД_{ипси} в точке T3 ($p < 0,05$) (Рисунок 3b-2, c-2). Тем не менее, в отношении ФА_{ипси} при анализе ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано отсутствие значимого взаимодействия между временем и типом вмешательства (Рисунок 3a-1, a-2). При анализе ИТТ-ПДПН в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции умеренной степени в точке T0 с помощью анализа ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано отсутствие значимого эффекта взаимодействия между временем и типом вмешательства на основании данных ДТТ (ФА_{ипси}, АД_{ипси} и РД_{ипси}).

При проведении анализа ИТТ-ПДПН в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени в точке T0 были проанализированы данные фМРТп 29 пациентов (Церебролизин $n=13$, плацебо $n=16$). Динамика изменений в сенсомоторной сети продемонстрировала повышение симметричной функциональной связности между билатеральными первичными сенсомоторными зонами коры головного мозга (SM1), особенно в группе препарата Церебролизин (Рисунок 4a-1, a-2). Действительно, хотя при проведении анализа ANOVA с повторными измерениями было продемонстрировано отсутствие значимого эффекта взаимодействия между временем и типом вмешательства при анализе индекса латерализации (ИЛ) между билатеральными SM1 (Рисунок 4b-2), лишь в группе препарата Церебролизин было продемонстрировано значимое различие в изменении ИЛ в точках T1 и T3 (Рисунок 4b-1).

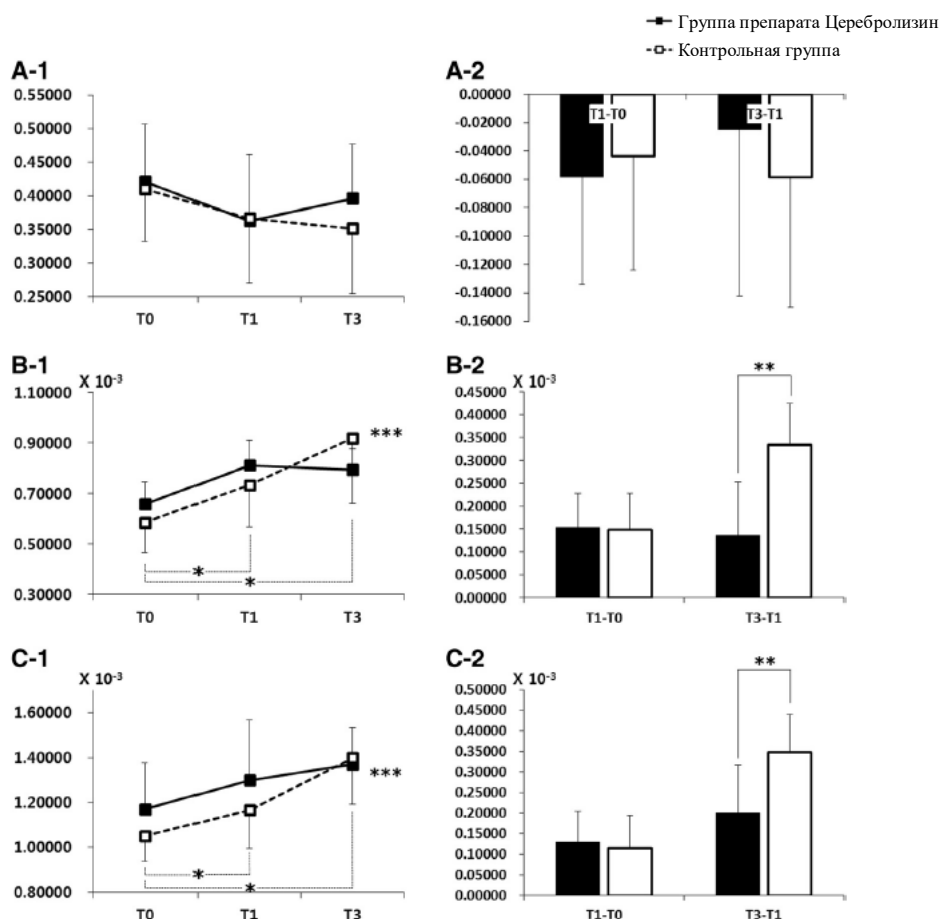


Рисунок 3 Изменения результатов диффузионно-тензорной томографии в группах препарата Церебролизин (30 мл/сут) и плацебо по сравнению с исходным уровнем (день 8, T0), сразу после завершения терапии (день 29, T1), а также через три (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Анализ был проведен в популяции в соответствии с рандомизацией (ИТТ) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПДПН) при отсутствующих данных, а также в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени (FMA <50). Продемонстрированы динамика (1) и изменения по сравнению с исходным уровнем (2) для фракционной анизотропии (ФА; **a**), аксиальной диффузии (АД; **b**) и радиальной диффузии (РД; **c**). * $p < 0,05$ между временными точками в каждой группе; ** $p < 0,05$ между двумя группами; *** $p < 0,005$ между группами в динамике (ANOVA с повторными измерениями).

Анализ безопасности

Из всех получавших лечение пациентов, в общей сложности, 94,3% получили 21 инфузию (Церебролизин 97,1%, плацебо 91,4%). В каждой группе исследования у одного пациента возникло серьезное нежелательное явление (СНЯ), ни одно из СНЯ не было расценено как связанное с исследуемым препаратом. СНЯ в группе препарата Церебролизин было описано как калькулезный холецистит, который разрешился во время периода исследования. СНЯ в группе плацебо представляло собой геморрагическую трансформацию инсульта головного мозга, в связи с этим явлением пациент досрочно прекратил участие в исследовании. Ни один пациент не умер во время проведения исследования. Основные показатели жизненно важных функций и лабораторные данные в группах терапии были схожими, также не было продемонстрировано клинически значимых изменений этих параметров во время исследования.

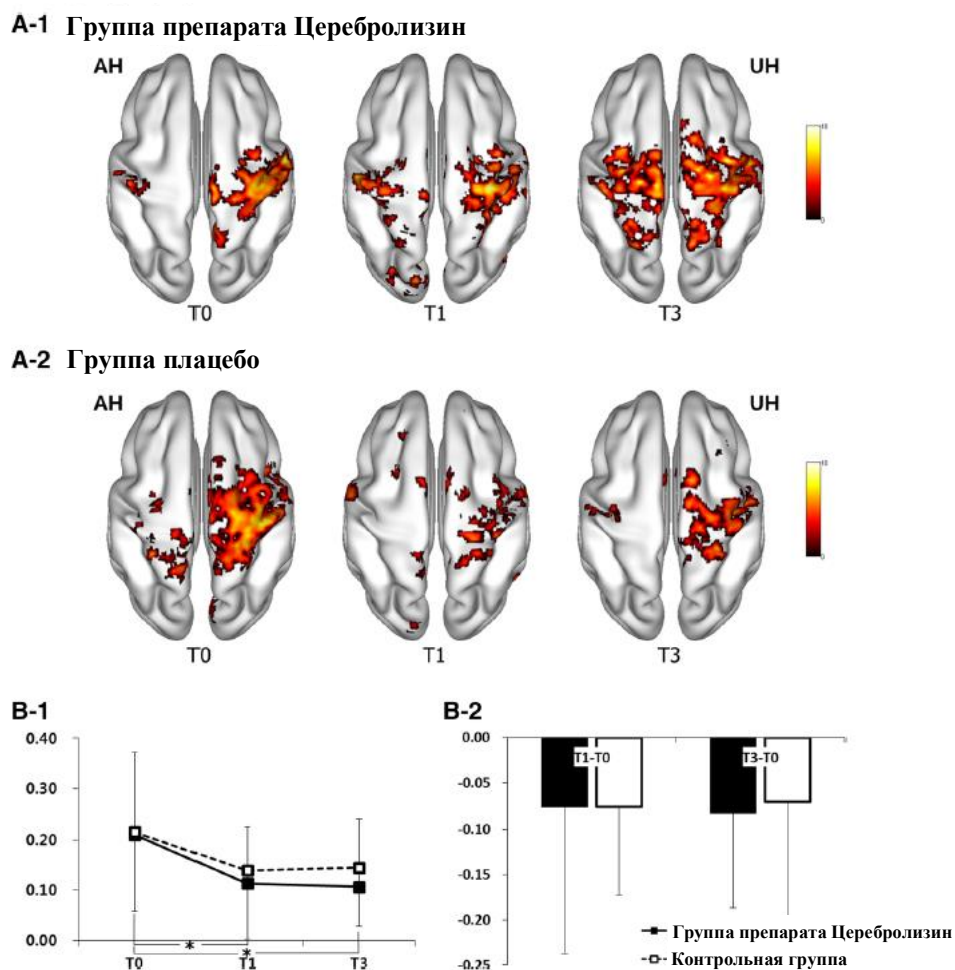


Рисунок 4 Сенсомоторная сеть в состоянии покоя по результатам функциональной МРТ в состоянии покоя (фМРТп) в группах препарата Церебролизин (30 мл/сут; **a1**) и плацебо (**a2**) в пораженном (АН) и не пораженном (УН) полушариях исходно (день 8, T0), сразу после завершения терапии (день 29, T1), а также через три (день 90, T3) месяца после развития инсульта. Анализ был проведен в популяции в соответствии с рандомизацией (ITT) с использованием переноса вперед данных последнего наблюдения (ПДПН) при отсутствующих данных, а также в подгруппе пациентов с нарушением двигательной функции тяжелой степени (FMA <50) у 29 человек (Церебролизин n=13, плацебо n=16). Продемонстрированы динамика (**b1**) и изменения по сравнению с исходным уровнем (**b2**) для индекса латерализации. * $p < 0,05$ между временными точками в каждой группе.

Обсуждение результатов

Целью данного исследования было оценить, обеспечивает ли 3-недельная терапия препаратом Церебролизин в подострой фазе инсульта дополнительное улучшение восстановления двигательных функций при совместном применении Церебролизина с реабилитационными мероприятиями у пациентов с умеренным или тяжёлым двигательным дефицитом. Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение препарата Церебролизин в течение 3 недель в подостром периоде инсульта в дополнение к реабилитационным мероприятиям обеспечивает более выраженное улучшение двигательных функций через 3 месяца после развития инсульта по сравнению с группой плацебо, однако без статистической значимости. Тем не менее, у пациентов с двигательным дефицитом через 7 дней после развития инсульта при применении препарата Церебролизин в дополнение к стандартной реабилитации было продемонстрировано статистически достоверное улучшение двигательных функций через 3 месяца после развития инсульта. Также при применении препарата Церебролизин в течение 3 недель в подострой фазе

инсульта было продемонстрировано отсутствие серьезных нежелательных явлений. Комбинирование стандартной реабилитационной терапии и терапии препаратом Церебролизин в подострой фазе инсульта продемонстрировало дополнительный положительный эффект в отношении восстановления двигательной функции у пациентов с тяжёлым двигательным дефицитом.

Оптимальные сроки для проведения реабилитации по-прежнему обсуждаются, однако существуют свидетельства того, что более раннее начало реабилитационных мероприятий может быть более эффективным [21]. Фактически, терапевтическое временное окно для функционального восстановления представляется относительно широким и включает промежуток времени от нескольких дней до нескольких недель [22]. Функциональное восстановление обозначает улучшение чувствительных и двигательных функций после инсульта, также оно может включать коррекцию поведенческих функций в различной степени [21]. Однако в основе истинного восстановления лежит нейропластичность, наличие диффузных и избыточных межнейронных связей, существующих в головном мозге, а также перераспределение между связанными зонами коры с формированием новых структурных и функциональных систем [21]. В исследованиях на животных было продемонстрировано сходство связанной с пластичностью экспрессии генов и трансляции на ранних стадиях развития головного мозга и в подострой фазе инсульта [21]. Данные гены и белки важны для роста нейронов, образования новых синапсов и пролиферации дендритных шипиков. В ранее проведенных исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано сходное влияние препарата Церебролизин на нейроны [23–29]. В исследованиях инсульта на животных [28, 30] восстановление сенсомоторных функций было значительно более выраженным при применении препарата Церебролизин в течение 48 ч после развития инсульта, однако ожидается, что у человека продолжительность временного окна для восстановления будет более длительной или даже не будет иметь временных ограничений, однако нужно иметь в виду, что с течением времени пластические процессы ослабевают и замедляются [21].

В данном исследовании не была достигнута первичная цель - оценка эффективности препарата Церебролизин в отношении восстановления двигательной функции посредством определения улучшения FMA-ОБ сразу после завершения терапии по сравнению с исходным уровнем у пациентов с двигательным дефицитом умеренной и тяжелой степени. Однако сочетание программы стандартной реабилитационной терапии и применения препарата Церебролизин было более эффективным в отношении улучшения двигательных функций у пациентов с двигательным дефицитом тяжелой степени через 3 месяца после развития инсульта по сравнению с плацебо. Кроме того, в ходе регрессионного анализа было продемонстрировано, что при сравнении с плацебо величина улучшения двигательных функций при применении препарата Церебролизин не зависела от исходной степени тяжести, что было отражено в более быстром и выраженном улучшении двигательных функций у пациентов исходно с более тяжелым моторным дефицитом. Данное улучшение можно рассматривать как улучшение контроля движений конечностей, причем в большей степени верхних, чем нижних, что выявлено по результатам отдельного анализа восстановления рук и ног. Отсутствие значимого различия в улучшении двигательной функции сразу после завершения терапии может быть связано с относительно небольшим количеством пациентов с тяжёлым моторным дефицитом, что является одним из ограничений настоящего исследования. Для решения данного вопроса потребуются проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки. Также причиной неудачи в достижении первичной цели исследования может быть наличие эффекта насыщения при определении характеристик верхних и нижних конечностей [31]. Другой причиной может быть реабилитационный потенциал после инсульта. Дополнительный эффект препарата Церебролизин может быть незаметен в связи с применением стандартных

реабилитационных мероприятий у пациентов в подострой фазе инсульта с умеренным моторным дефицитом. С другой стороны, дополнительное влияние препарата Церебролизин в подострой фазе инсульта может иметь важные последствия для реабилитации после инсульта, в связи с некоторой ограниченностью возможностей применения стандартных реабилитационных мероприятий в отношении улучшения двигательной функции у пациентов с инсультом и тяжелым нарушением двигательной функции [2].

В подгруппе пациентов с тяжелым исходным нарушением двигательной функции мы дополнительно изучили влияние препарата Церебролизин на пластичность моторной сети при помощи ДТТ и фМРТп, что в исследованиях препарата Церебролизин было сделано впервые. При оценке КСТ с помощью ДТТ было продемонстрировано наличие значимой связи как для РД, так и АД между типом вмешательства и временем, а именно менее резкое или ограниченное повышение диффузии в динамике в группе препарата Церебролизин. Было продемонстрировано, что РД увеличивается после повреждения и отражает процесс демиелинизации [32, 33], таким образом, ограничение повышения РД в группе препарата Церебролизин может свидетельствовать о том, что Церебролизин играет защитную роль в отношении развития демиелинизации КСТ в подострой фазе инсульта. С другой стороны, снижение АД может свидетельствовать об аксональном повреждении в острой фазе инсульта, в то время как повышение АД может развиваться в связи с дегенеративными процессами в хронической фазе [33]. Интерпретирование результатов посредством связывания направленной диффузии с отдельными патологическими процессами все еще является спорным, однако более резкое повышение АД, отмеченное в группе плацебо, может отражать сочетание дегенерации и последующей структурной компенсации, которая необязательно приводит к формированию функционально значимых связей [34]. К тому же, хотя взаимодействия между временем и типом вмешательства для ФА продемонстрировано не было, следует отметить, что ФА начинала повышаться после точки Т1 в группе препарата Церебролизин и непрерывно снижалась до точки Т3 в группе плацебо. Это может отражать восстановление целостности кортикоспинального тракта, потенцируемое фармакологическим действием препарата Церебролизин. В то время как связанные с КСТ параметры ДТТ демонстрируют изменения в двигательных зонах в белом веществе головного мозга, ИЛ между билатеральными SM1 сенсомоторной сети в состоянии покоя демонстрируют изменения в двигательных зонах в сером веществе коры головного мозга [35]. В группе препарата Церебролизин было отмечено более выраженное образование симметричных функциональных связей, что свидетельствует в пользу лучшего восстановления двигательной функции коры головного мозга.

У данного исследования есть некоторые ограничения. Несмотря на то, что исходное состояние двигательных функций является наиболее важным прогностическим фактором, существует множество других факторов, влияющих на восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт, таких как когнитивные функций, афазия, сопутствующие заболевания, осложнения инсульта, социально-экономический статус пациента, степень поддержки семьи, а также степень социальной поддержки [2, 36-39]. В данном исследовании было невозможно полностью исходно оценить все потенциальные прогностические факторы, оказывающие влияние на восстановление двигательных функций у пациентов с инсультом. Относительно небольшое число пациентов, включенных в данное исследование, не позволяло создавать многофакторные модели для внесения поправки на большее количество искажающих факторов. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований с большим числом участников и длительным периодом последующего наблюдения для более точной оценки влияния препарата Церебролизин в комбинации с реабилитационными мероприятиями на восстановление пациентов в подострой фазе инсульта. Значимое различие между двумя группами по интенсивности и

продолжительности реабилитационных мероприятий после завершения лечения (T1) отсутствовало. Однако было невозможно проконтролировать проведение у участников реабилитационных мероприятий в период времени от завершения терапии (T1) до 3 месяца после развития инсульта (T3); применение любых других нейропротекторов или ноотропных препаратов было запрещено в течение 3 месяцев после развития инсульта. Степень тяжести инсульта и возраст перенесших инсульт пациентов в данном исследовании были относительно небольшими по сравнению с таковыми в других исследованиях инсульта. Это может быть связано с многочисленными строгими критериями исключения во время визита скрининга в пределах 7 дней после развития инсульта. В этом исследовании для оценки пластичности моторной сети мы использовали данные визуализации, полученные при помощи ДТТ и фМРТп, которые успешно применяли для оценки двигательной сети у пациентов в острой и подострой фазах инсульта [40, 41]. Однако использование фМРТп у пациентов с инсультом имеет определенные ограничения, поскольку данное исследование обладает высокой чувствительностью к связанным с движением артефактам, а пациенты, как правило, двигаются больше, чем лица из контрольной группы [40]. В связи с данными ограничениями мы не смогли проанализировать данные фМРТп некоторых участников исследования. В частности, было ограниченным число пациентов с умеренным моторным дефицитом и с поддающейся анализу совокупностью данных фМРТп по трем временным точкам; таких пациентов было десять в группе препарата Церебролизин и только трое в группе плацебо. Поскольку данных было слишком мало для проведения достоверного анализа на уровне групп, мы не изучали групповые результаты у пациентов с умеренным моторным дефицитом. Таким образом, для разъяснения этих вопросов необходимо проведение дополнительного исследования. Несмотря на благоприятные исходы при применении препарата Церебролизин у пациентов в острой фазе инсульта [8], в недавно проведенном обзоре [42] не было продемонстрировано клинического положительного эффекта применения препарата Церебролизин при проведении терапии острого ишемического инсульта; в данном обзоре было рекомендовано проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований с надлежащим дизайном для лучшего понимания потенциальной пользы или рисков применения препарата Церебролизин у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Выводы

В данном исследовании было продемонстрировано, что применение препарата Церебролизин в течение 3 недель в сочетании с реабилитационными мероприятиями в подострой фазе инсульта является безопасным и оказывает положительное влияние на восстановление двигательных функций у пациентов с тяжёлым двигательным дефицитом. Более того, впервые с помощью нейровизуализирующих данных было показано, что применение препарата Церебролизин оказывает положительное воздействие на связанные с двигательной функцией зоны серого и белого вещества головного мозга. Необходимо проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки для более четкого понимания влияния и определения подходящего временного окна для применения препарата Церебролизин с целью оптимизации восстановления двигательных функций после ишемического инсульта посредством повышения пластичности двигательной сети. Также было показано, что препарат безопасен для применения. По результатам данного исследования применение препарата Церебролизин в дополнение к реабилитационным мероприятиям может быть рассмотрено в качестве фармакологического подхода к восстановлению двигательной функции у пациентов тяжелым моторным дефицитом в подострой фазе ишемического инсульта.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии возможного конфликта интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации данной статьи.

Вклад авторов

WHS: Вклад в концепцию и дизайн; получение данных; анализ данных; редактирование рукописи; окончательное утверждение версии для публикации.

CHP: Вклад в концепцию и дизайн; анализ нейровизуализирующих данных; участие в редактировании рукописи; окончательное утверждение версии для публикации.

DYK, YIS, MNK: Вклад в концепцию и дизайн; получение данных; окончательное утверждение версии для публикации.

AL: Участие в получении данных; окончательное утверждение версии для публикации.

SYJ: Участие в статистическом анализе; окончательное утверждение версии для публикации.

YHK (автор, которому следует направлять корреспонденцию): Вклад в концепцию и дизайн; контроль над получением и анализом данных; критическое изучение рукописи; окончательное утверждение версии для публикации.

Выражение признательности

Мы хотели бы поблагодарить д-ра Edith Doppler за ее помощь в исследовании. Данное исследование проведено при поддержке компании ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ и за счет средств гранта Национального фонда исследований Кореи (NRF), финансируемого правительством Кореи (MSIP) (NRF-2014R1A2A1A01005128).

Подробная информация об авторах

¹ Отделение физиотерапии и реабилитационной терапии, Центр профилактики и реабилитации, Институт сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, Медицинский центр Самсунг, Медицинская школа Университета Сонгюнган, 50 Ирвон-донг, Каннам-гу, Сеул 135-710, Корея.

² Отделение и Научно-исследовательский институт восстановительной медицины, Медицинский колледж Университета Йонсей, Сеул, Корея.

³ Отделение восстановительной медицины, Медицинская школа Пусанского национального университета, Больница Янгсан Пусанского национального университета, Пусан, Корея.

⁴ Отделение физиотерапии и реабилитации, Научно-исследовательский институт клинической медицины Национального университета Чонбук, Институт биомедицинских исследований Больницы Национального университета Чонбук, Чонджу, Корея.

⁵ Отделение медицинских наук и технологии, Отделение по вопросам исследований и обращения с медицинскими приборами, SAIHST, Университет Сонгюнган, Сеул, Корея.

⁶ Центр визуализационной диагностики, Институт сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, Медицинский центр Самсунг, Сеул, Корея.

Получена: 23 июня 2015 г. Утверждена: 25 февраля 2016 г. Опубликована онлайн: 2 марта 2016 г.

Список литературы

1. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9:1228–32.
2. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet.* 2011;377:1693–702.
3. Tallabs FA, Hammond-Tooke GD. Theta Priming of 1-Hz rTMS in Healthy Volunteers: Effects on Motor Inhibition. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30:79–85.
4. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke.* 2002;33:1041–7.
5. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Ann Neurol.* 2008;63:549–60.
6. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol.* 2008;63:272–87.
7. Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke.* 2005;36:1790–5.
8. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia I. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012;43:630–6.
9. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2299–306.
10. Tatebayashi Y. The dentate gyrus neurogenesis: a common therapeutic target for Alzheimer disease and senile depression? *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003;105:398–404.
11. Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, et al. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol.* 1992;7:213–21.
12. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7:13–31.
13. Oh MS, Yu KH, Lee JH, Jung S, Ko IS, Shin JH, et al. Validity and Reliability of a Korean Version of the National Institutes of Health Stroke Scale. *J Clin Neurol.* 2012;8:177–83.
14. Sullivan KJ, Tilson JK, Cen SY, Rose DK, Hershberg J, Correa A, et al. Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials. *Stroke.* 2011;42:427–32.
15. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003;50:1077–88.
16. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996. *J Magn Reson.* 2011;213:560–70.
17. Park C-h, Kou N, Boudrias M-H, Playford ED, Ward NS. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI. *Neuroimage Clin.* 2013;2:521–33.
18. Chang WH, Kim YH, Yoo WK, Goo KH, Park CH, Kim ST, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2012;30:179–89.

19. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med.* 1992;11:1099–102.
20. Fugl-Meyer AR. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1980;7:85–93.
21. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:861–72.
22. Adams Jr HP, Nudo RJ. Management of patients with stroke: is it time to expand treatment options? *Ann Neurol.* 2013;74:4–10.
23. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm.* 2000;107:1253–62.
24. Reinprecht I, Gschanes A, Windisch M, Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats. *Histochem J.* 1999;31:395–401.
25. Alcantara-Gonzalez F, Mendoza-Perez CR, Zaragoza N, Juarez I, Arroyo-Garcia LE, Gamboa C, et al. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse.* 2012;66:938–49.
26. Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Alford M, Windisch M, Moessler H, et al. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 2002;62:327–36.
27. Rockenstein E, Adame A, Mante M, Moessler H, Windisch M, Masliah E. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J Neural Transm.* 2003;110:1313–27.
28. 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;88:3275–81.
29. Zhang L, Chopp M, Meier DH, Winter S, Wang L, Szalad A, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke.* 2013;44:1965–72.
30. Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:25–31.
31. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair.* 2002;16:232–40.
32. Budde MD, Kim JH, Liang HF, Schmidt RE, Russell JH, Cross AH, et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med.* 2007;57:688–95.
33. Song AW, Harshbarger T, Li T, Kim KH, Ugurbil K, Mori S, et al. Functional activation using apparent diffusion coefficient-dependent contrast allows better spatial localization to the neuronal activity: evidence using diffusion tensor imaging and fiber tracking. *Neuroimage.* 2003;20:955–61.
34. Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:1040–51.

35. Park CH, Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*. 2011;42:1357–62.
36. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CM, Ratnasabapathy Y, et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75:1597–607.
37. 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;39:390–6.
38. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P, et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*. 2008;336:376–9.
39. Toschke AM, Tilling K, Cox AM, Rudd AG, Heuschmann PU, Wolfe CD. Patient-specific recovery patterns over time measured by dependence in activities of daily living after stroke and post-stroke care: the South London Stroke Register (SLSR). *Eur J Neurol*. 2010;17:219–25.
40. Ovadia-Caro S, Margulies DS, Villringer A. The value of resting-state functional magnetic resonance imaging in stroke. *Stroke*. 2014;45:2818–24.
41. Jang SH. A review of diffusion tensor imaging studies on motor recovery mechanisms in stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2011;28:345–52.
42. Ziganshina LE, Abakumova T. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD007026.

Представляйте на рассмотрение в издательство BioMed Central Вашу следующую рукопись и мы поможем Вам на каждом этапе:

- Мы принимаем предварительные запросы на рассмотрение
- Наша схема поиска поможет Вам найти наиболее подходящий журнал
- Мы предоставляем круглосуточную поддержку клиентов
- Удобное представление рукописи онлайн
- Тщательное экспертное рецензирование
- Включение в базу данных PubMed и все основные службы поиска
- Максимальная доступность для изучения

Присылайте на рассмотрение Вашу рукопись на электронный адрес www.biomedcentral.com/submit

