

Л.Е. Зиганшина, Т.Р. Абакумова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Республика Татарстан, Российская Федерация

Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта

В обзоре обсуждаются существующие доказательства пользы и рисков применения церебролизина — смеси низкомолекулярных пептидов и аминокислот, полученных из мозговой ткани свиней, с заявленными нейропротективными и нейротрофическими свойствами для лечения острого ишемического инсульта. Авторами проведен систематический поиск и анализ рандомизированных контролируемых клинических испытаний, сравнивающих церебролизин с плацебо у пациентов с острым ишемическим инсультом. На основании критического анализа и оценки пригодности для систематического рассмотрения авторами выбрано единственное исследование, удовлетворяющее критериям качества. Показано отсутствие различий между церебролизин и плацебо по предотвращению смертельных исходов и неблагоприятных эффектов. Обоснован вывод об отсутствии достаточных доказательств влияния церебролизина на выживаемость и инвалидизацию при остром ишемическом инсульте.

Ключевые слова: аминокислоты, нейропротекторы, инсульт.

21

Введение

Церебролизин — это смесь пептидов низкой молекулярной массы и аминокислот, полученных из мозговой ткани свиней, предположительно обладающая нейропротекторными и нейротрофическими свойствами. Препарат широко используется в лечении острого ишемического инсульта в России и Китае. Нами были проанализированы результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали применение церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом.

История проблемы

Инсульт — мозговой эквивалент сердечного приступа, который происходит при потере головным мозгом крови и источника питания, приводящий к повреждению мозговой ткани. Инсульт — одна из главных причин недееспособности и смертности во всем мире [1–3]. Более 50% оставшихся в живых после острого инсульта испытывают тяжелые неврологические расстройства (нарушения зрения и/или речи, параличи и когнитивные расстройства), которые в 30–60% случаев не восстанавливаются в течение 6 мес после инсульта [4]. Ежегодно 15 млн человек

в мире переносят инсульт. Из них 5 млн умирают, еще 5 млн надолго остаются инвалидами, перенося бремя по уходу за ними на свою семью и общество [5]. В Российской Федерации ежегодно регистрируют 10 000 случаев острого инсульта. В 2001 г. заболеваемость инсультами достигла 3,36 на 1000 населения со смертностью 40,37% (61,4% — при геморрагическом инсульте и 21,8% — при ишемическом). В Северо-Западных регионах была отмечена самая высокая заболеваемость (от 7,43 до 1 000), далее по убыванию — в некоторых городах Средней полосы России (от 5,37 до 1 000) и Дальнего Востока (от 4,41 до 1 000) [6, 7].

Методы лечения

Для острого нарушения мозгового кровообращения необходимы urgentные эффективные, простые и надежные методы лечения с тем, чтобы снизить смертность и инвалидность. В многочисленных клинических исследованиях и кохрейновских обзорах обратились к вопросу пользы и риска потенциальных фармакологических вариантов лечения острого ишемического инсульта. Однако методологий с доказанным терапевтическим эффектом и приемлемым соотношением риск/польза все еще недостаточно. Потенциальные методы могли быть сгруппиро-

L.E. Ziganshina, T.R. Abakumova

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, the Republic of Tatarstan, Russian Federation

Cerebrolysin for acute ischemic stroke

The review discusses existing evidence of benefits and risks of cerebrolysin — a mixture of low-molecular-weight peptides and amino acids derived from pigs' brain tissue with proposed neuroprotective and neurotrophic properties, for acute ischemic stroke. The review presents results of systematic search and analysis of randomised clinical trials comparing cerebrolysin with placebo in patients with acute ischemic stroke. Only one trial was selected as meeting quality criteria. No difference in death and adverse events between cerebrolysin and placebo was established. The authors conclude about insufficiency of evidence to evaluate the effect of cerebrolysin on survival and dependency in people with acute ischemic stroke.

Key words: amino acids, neuroprotective agents, stroke.

ваны согласно существующим доказательствам их пользы и риска следующим образом.

• **Потенциальная польза лекарственной терапии.**

Ацетилсалициловая кислота — единственное фармакологическое средство (систематический обзор, представленный в кохрейновской базе данных), которое было эффективно для ранней вторичной профилактики при применении его в течение 48 ч после начала острого ишемического инсульта [8]. Тромболизис с внутривенным рекомбинантным активатором плазминогена представляет собой многообещающую методику, но только в экспериментальных центрах и пациентам, подобранном с особой тщательностью (при исключении всех противопоказаний) [9]. Доказательств у этой методики до сих пор недостаточно, чтобы идентифицировать предпочтительный тромболизисный агент, дозу, путь введения и самое позднее временное окно его применения [9, 10]. Кохрейновский обзор по результатам клинических исследований, выполненных в эру, когда еще не была внедрена методология контролируемых исследований, выдвинул в качестве предположения использование глицерина для краткосрочного продления жизни пациентам с ишемическим инсультом [11]. Средства, влияющие на систему свертывания крови, также являются многообещающими (при лечении инсульта), но необходимо больше данных для всесторонней оценки результатов [12].

• **Потенциальный вред лекарственной терапии.**

Тирилазад — аминокстероид, ингибитор перекисного окисления липидов, повышал частоту комбинированного исхода «смерть или инвалидность» у пациентов с острым ишемическим инсультом [13]. Лубелузол, ионный модулятор канала высвобождения глутамата, имеющий бензотиазоловую структуру с предположительными нейропротективными свойствами, не снижал смертности и не оказывал на нее влияние у пациентов с острым ишемическим инсультом, а даже напротив, увеличивал нарушение сердечной проводимости (продление интервала Q–T) [14].

• **Накоплены доказательства отсутствия эффективности следующих потенциальных фармакотерапевтических стратегий.**

Антагонисты кальция [15], гемодилюция [16], антагонисты возбуждающих аминокислот, включая модуляторы ионных каналов и антагонисты NMDA [17], антикоагулянтная терапия, которая не ассоциировалась ни с краткосрочным, ни с длительным эффектом и не показывала преимуществ перед антитромбоцитарными средствами [18, 19]; пирацетам [20] и агент NXY-059 — «ловушка свободных радикалов» [21].

• **Доказательств из рандомизированных контролируемых исследований недостаточно для заключения о пользе или риске для следующих вмешательств.**

Ингибиторы гликопротеина IIb–IIIa [22]; экстракт листьев гинкго двулопастного [23]; нафтидрофурил, антагонист серотониновых рецепторов 5-HT₂ [24]; низкомолекулярные гепарины [25]; теофиллин или дериваты метилксантина [26, 27]; маннитол [28]; оксид азота [29]; средства, изменяющие кровяное давление [30, 31]; простаглицлин и его антагонисты [32]; винпоцетин [33]; глюкокортикоиды [34] и ганглиозиды [35].

• **Нейропротекция как потенциальный метод лечения.**

Термин «нейропротекция» используют, чтобы описать предполагаемый эффект воздействия, защищающий мозг от патологического повреждения. При ишемическом инсульте понятие «нейропротекция» включает подавление патологических молекулярных изменений, приводящих к притоку ионов кальция, активации реакции свободных

радикалов и некроза клеток. Знание патофизиологии при остром ишемическом инсульте стимулировало разработку значительного числа потенциально нейропротективных веществ. Многие из них оказались эффективны в исследованиях на животных. Однако поиск доказательств пользы у пациентов с ишемическим инсультом, полученных в адекватных клинических испытаниях, продолжает оставаться проблематичными. Церебролизин, как уже было сказано выше, это смесь пептидов низкой молекулярной массы (80%) и свободных аминокислот (20%), полученных из мозговой ткани свиньи, с предположительными нейропротективными и нейротрофическими свойствами, подобная естественному фактору роста (нейротрофический фактор, полученный из мозга) [36, 37].

Результаты исследований церебролизина *in vitro* и на животных предполагают возможность его применения в лечении острого ишемического нейронального повреждения. Например, церебролизин был дозозависимо эффективен на моделях тканевых культур при нейрональной ишемии и увеличивал нейрональное выживание [38]. В условиях *in vitro* в переживающих срезах мозга церебролизин противодействовал некрозу и апоптозу клеток, вызванных глутаматом [39]. Церебролизин также продемонстрировал нейропротективное действие на моделях геморрагического инсульта у крыс [40] и при травме спинного мозга [41]. Однако, несмотря на эффективность нейропротективных веществ на моделях инсульта у животных, клинические испытания нейропротективных средств на людях показали неутешительные результаты [42]. Более новые кохрейновские обзоры, посвященные исследованиям эффекта отдельных нейропротективных средств и их групп, подтвердили этот факт [13, 14, 17, 20].

В настоящее время предпринимаются попытки найти другие нейропротективные вещества. Для некоторых из них показан положительный эффект в последующих анализах [43]. Систематически рассматривается потенциальная эффективность церебролизина при лечении болезни Альцгеймера [37]. Церебролизин достаточно широко используется российскими врачами. Его применяют при лечении острого ишемического инсульта и других неврологических заболеваний [44–46]. Накоплены данные наблюдательных и клинических испытаний (большинство выполнено в России) о применении церебролизина при остром инсульте и травме головы [44, 45, 47–50], в связи с чем назрела необходимость систематической оценки этих результатов.

Цели систематического обзора:

- оценить пользу и риски церебролизина в лечении острого ишемического инсульта;
- оценить влияние церебролизина на выживаемость и инвалидность;
- изучить серьезные неблагоприятные события и неблагоприятные эффекты применения церебролизина.

Пациенты и методы

Критерии включения исследований в систематический обзор

1. **Исследования.** Мы включали в обзор все рандомизированные контролируемые исследования (уже изданные или неопубликованные), в которых сравнивали церебролизин либо с плацебо, либо с отсутствием другого лечения у пациентов при остром ишемическом инсульте. Были исключены все неконтролируемые исследования (в частности, псевдорандомизированные), где не маскировалось распределение участников в группы лечения

и контрольную группу (например, распределение по изменениям, открытый лист случайных чисел, даты рождения, дня недели или нумерации больницы и т.д.).

2. **Участники.** Люди с острым ишемическим инсультом (независимо от пола, возраста и социального положения), у которых начальные симптомы острого ишемического инсульта появились не позднее 48 ч назад.

3. **Вмешательства.** Мы планировали сравнение церебролизина или более новых смесей пептидов, которые назвали «вещества, подобные церебролизину» с плацебо или отсутствием (другого) лечения. Мы также планировали сравнить церебролизин или «вещества, подобные церебролизину», добавленные к стандарту лечения против одного только стандартного лечения. Рассматриваемая терапия должна была быть начата не позднее 48 ч от начала инсульта и продолжаться не менее 2 нед (14 дней).

4. Исходы.

Основные

- Недостаточный функциональный исход, определенный как смерть или инвалидность в конце периода наблюдения.
- Ранняя смерть (в течение 2 нед от начала инсульта).

Вторичные

- Качество жизни, если оно было оценено во включенных исследованиях.
- Смерть от всех причин.
- Время восстановления работоспособности.

Неблагоприятные события и эффекты

- Серьезные неблагоприятные события: смертельные, опасные для жизни, требующие госпитализации или изменения лечебного режима.
- Неблагоприятные эффекты, определенно специфически связанные с церебролизинем, такие как аллергические реакции.
- Общее число неблагоприятных исходов.

Методы поиска для идентификации исследований

Был проведен поиск в Регистре исследований кохрейновской группы по инсультам (the Cochrane Stroke Group Trials Register, 2009), кохрейновском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL, the Cochrane Library, Issue 1, 2009), MEDLINE (с 1966 по 2009 г.), EMBASE (с 1974 по 2009 г.), Базе данных LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) (с 1982 по 2009 г.), Science Citation Index (с 1940 по 2009 г.), SIGLE (System for Information on Grey Literature in Europe) (<http://opensigle.inist.fr/>) (с 1980 до 2005 г.). Также отслеживали исследования, опубликованные в России (с 1988 по 2009 г.): Российская медицина (<http://www.scsml.rssi.ru>) и Открытый медицинский клуб (<http://www.medart.tomsk.ru>). Кроме того, пользовались ручным поиском.

Чтобы идентифицировать изданные и неопубликованные данные, а также сведения о продолжающихся исследованиях, сверили списки цитируемой литературы всех исследований, идентифицированных вышеупомянутыми методами, провели поиск исследований по материалам следующих конференций по неврологии, проходивших в России: «Человек и лекарство» (2006–2009 гг.), Национальный конгресс кардиологов (2006–2009 гг.), Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт» (2008, 2009 гг.), а также осуществили поиск следующих продолжающихся испытаний и регистров исследований: the Stroke Trials Registry ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) и Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>). Была сделана попытка

идентифицировать все соответствующие исследования независимо от языка публикаций.

Сбор данных и анализ

Выбор исследований

Два автора независимо изучали все найденные работы и их резюме, устанавливали их соответствие целям обзора и необходимость приобретения полнотекстового варианта статьи. При сомнениях в достоверности находили полный текст. Также независимо применяли критерии включения и решали разногласия посредством обсуждения. Был изучен полный текст материалов исследований, и в обзор включили только те исследования, которые соответствовали определенным заранее критериям включения. Кроме того, были исключены исследования, которые не соответствовали критериям включения. Причины исключения представлены в табл. 1.

Оценка методологического качества

Методологическое качество оценивали по следующим критериям: метод распределения участников в группы исследования, сокрытие от участников принадлежности к той или иной группе исследования, «ослепление», потеря числа участников с досрочным выходом из исследований и других рисков систематических ошибок. По этим критериям мы распределили исследования на соответствующие («да»), не соответствующие («нет») или неясные. Исследование считали соответствующим критериям качества, если потери участников составляли менее 10% от первично включенных.

Извлечение данных

Данные экстрагировали с использованием стандартной формы извлечения: данные по методам исследований, по участникам, по вмешательствам и исходам. Любые разночтения разрешали обсуждением или обращением к третьим лицам. Данные экстрагировали таким образом, чтобы обеспечить возможность анализа результатов по назначенному лечению (включая всех участников, которые были изначально рандомизировано распределены). Мы вычислили процент досрочного выхода (участников) из исследования и представили в табл 1. Для бинарных исходов экстрагировали число участников с исходом в каждой группе. Для непрерывных исходов планировали использовать средние арифметические значения и стандартные отклонения в каждой группе.

Статистическая обработка данных

Был применен принцип анализа по назначенному лечению и программа компьютерного анализа результатов систематических обзоров (Review Manager, 2008) [51]. В качестве меры бинарных исходов использовали относительный риск. Планировали проверить на однородность величины эффектов между исследованиями, используя тест I² на неоднородность (гетерогенность); если гетерогенность присутствовала ($p < 0,1$), и число исследований позволяло, планировалось изучить дозу церебролизина и продолжительность лечения. В тех случаях, когда было уместно объединить данные, и была бы обнаружена гетерогенность, ставилась задача использовать модель случайных эффектов. Также планировалось выполнить анализ на чувствительность с целью проверить надежность результатов и изучить эффект качества методологии исследования (низкий, умеренный или высокий риск систематической ошибки), используемый в анализе чувствительности и «funnel plots» для изучения асимметрии (которая могла быть вызвана публикационной предвзятостью / смещением или неоднородностью).

Таблица 1. Характеристики исключенных исследований (адаптировано из [75])

Исследование	Причина исключения
Cupareanu, 2001 [52]	Сообщение в виде резюме. Нет информации о продолжении исследования
Haffner, 2001 [54]	Сообщение в виде резюме; оценка эффективности со шкалами инсульта; никакой информации о смертности
Hong, 2002 [55]	Церебролизин использовался в восстановительном периоде инсульта
Hong, 2005 [56]	Церебролизин использовался в течение 10 дней (протоколом определено 14 дней); оценка эффективности со шкалами инсульта
Jin, 1999 [57]	Церебролизин в сравнении с <i>xingnaojing</i>
Kulchikov, 2008 [58]	Сообщение в виде резюме. Не соответствует вопросам исследования: вирусные осложнения инсульта
Kulchikov, 2008 [59]	Сообщение в виде резюме. Не соответствует вопросам исследования: инфекционные осложнения инсульта (пневмония)
Makarenko, 2006 [60]	Сообщение в виде резюме. Не соответствует вопросам исследования: инфекционные осложнения инсульта (пневмония)
Ren, 2002 [61]	Двунариевый цитидин трифосфат или церебролизин использовались в течение 10 дней
Sagatov, 2008 [62]	Сообщение в виде резюме. Не соответствует вопросам исследования: церебролизин + эмоксипин против церебролизина
Shamalov, 2006 [63]	Сообщение в виде резюме; церебролизин использовался 10 дней
Shi, 1990 [76]	Церебролизин использовался у пациентов с геморрагическим инсультом
Skvortsova, 2004,2005 [64, 67]	Церебролизин использовался 10 дней
Skvortsova, 2008 [65, 66]	Сообщение в виде резюме. Объем зоны инфаркта по МРТ головного мозга как мерило эффективности
Vilensky, 2000 [68]	Церебролизин использовался 5 дней
Vilensky, 2006 [69]	Сообщение в виде резюме. Церебролизин по сравнению с церебролином по способам введения
Wang, 1997 [70]	Церебролизин в сочетании с нитрендипином, глюкозой и инсулином в сравнении с комбинацией шалфея и низкомолекулярного декстрана
Wu, 1995 [71]	Сообщение в виде резюме. Церебролизин использовался в сочетании с урокиназой
Yavorskaya, 2008 [72]	Сообщение в виде резюме. Не соответствует вопросам исследования: пациенты с когнитивными нарушениями
Zhang, 1994 [73]	Слишком маленькое число участников (27 пациентов), вероятно, нерандомизированное исследование
Zhang, 1997 [77]	Не соответствует вопросам исследования: церебролизин использовался совместно с тренингом речи, маннитом и обычной терапией против обычной терапии маннитом
Zhu, 2003 [78]	Церебролизин использовался у пациентов со сроком инсульта 28 ± 7 дней; оценка эффективности со шкалами инсульта

Результаты

Описание исследований

В результате поиска идентифицировали 23 рандомизированных контролируемых исследования для возможного включения. Из этих исследований было исключено 22 по следующим причинам: 1) в качестве исходов были использованы либо показатели шкал, либо число пациентов с неврологическим улучшением без четко определенных исходов; 2) лечение в исследованиях не было начато в течение 48 ч от начала инсульта и не продолжалось, по крайней мере, в течение 14 дней; 3) вопрос исследования не имел отношения к вопросам систематического обзора; 4) в исследовании использовали различные сравнения (контрольные группы) или 5) об исследованиях сообщали только в виде резюме [52–73] (см. табл. 1).

Только одно испытание соответствовало критериям включения [48]. Это было многоцентровое плацебоконтролируемое исследование, проведенное в Австрии, Чешской республике и Венгрии, поддержанное (оплаченное) производителем церебролизина, компанией EBEWE Pharma. В исследовании присутствуют четкие критерии включения и исключения. Средний возраст участников групп сравнения составил 65 лет. В исследовании рандомизированы 146 участников в течение 24 ч от начала инсульта во всех группах лечения (церебролизин + основная терапия; 78 участников) или контрольная группа (плацебо + основная терапия; 68 участников). Между группами не было никаких существенных различий с точки зрения исходных характеристик. В группе церебролизина пре-

парат вводили внутривенно 1 раз в день в течение 20 мин на протяжении 21 сут. Церебролизин предоставлялся в центры производителем церебролизина. Плацебо состояло из 100 мл физиологического раствора. В группе лечения и контрольной группе использовалась одна и та же базисная терапия (пентоксифиллин и ацетилсалициловая кислота).

Исходами служили: число баллов по Канадской неврологической шкале (CNS), индексу Барте-ла (BI), Шкале комы Глазго (GCS), Шкале общего клинического впечатления (CGI), Краткому исследованию психического состояния (MMSE), Короткому синдромальному тесту (SST), Шкале самооценки состояния (the Self Assessment Scale) и Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D). Тесты были выполнены при поступлении участников в стационар и последующих посещениях в 1-й, 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 90-й день. Побочные эффекты включали аномальные данные лабораторных исследований, изменения клинических лабораторных показателей, изменения основных показателей жизнедеятельности и общие физические и неврологические показатели обследования, оцененные как незначительные, умеренные и серьезные. Число участников, которые умерли за период исследования в группе церебролизина и группе плацебо, было отмечено в исследовании в разделе риска. Мы использовали эти цифры, чтобы оценить исход «смерть от всех причин». Продолжительность наблюдения составила 90 сут. 25 участников (17%) были потеряны для наблюдения (9 из них относились к группе лече-

ния, 16 — к контрольной группе). Детали, включенные в исследование, представлены в табл. 2.

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях

Как уже было отмечено выше, только одно исследование по результатам анализа соответствовало критериям включения. Производитель церебролизина обеспечил методы рандомизации — компьютерно-генерируемый код.

Запечатанные конверты позволяли скрывать распределение участников в группы исследования, и оставались запечатанными на протяжении всего периода наблюдения. Исследователи и весь персонал были «ослеплены». Однако было невозможно оценить «ослепление» по исходам исследования. 25 из 146 рандомизированных участников были потеряны для наблюдения (17%). Мы сравнивали число смертельных случаев, используя принцип «по назначенному лечению», на основании данных, взятых из

Таблица 2. Характеристики включенных исследований: Ladumer, 2005 [48] (адаптировано из [75])

Методы	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. 25 участников (17%) — досрочный выход из исследования. Средняя продолжительность последующего наблюдения 90 дней	
Участники	146 участников рандомизировано, 121 оценено. Критерии включения: мужчины и женщины с первым (в анамнезе) острым ишемическим инсультом, клиническими признаками поражения головного мозга в области средней мозговой артерии, в возрасте 45–85 лет, госпитализированные и получавшие лечение в течение 24 ч от начала инсульта, оцененные по шкале комы Глазго >10 и Канадской неврологической шкале в пределах от 4,5 до 8,0 от нулевого уровня. Критерии исключения: кровоизлияние в мозг, проходящие ишемические атаки, неконтролируемая гипертензия, острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, слабоумие до инсульта (от умеренного до выраженного), ступор или кома, тяжелые сопутствующие заболевания, почечная недостаточность, предшествующие инсульты	
Вмешательства	Вмешательство: церебролизин 50 мл (на 50 мл физиологического раствора), внутривенное введение более 20 мин в течение 21 дня после госпитализации в дополнение к основной терапии (78 участников). Контроль: плацебо (физиологический раствор 100 мл), внутривенное введение более 20 мин в течение 21 дня после госпитализации в дополнение к основной терапии (68 участников). Основная терапия: пентоксифиллин (300 мг/сут внутривенно) и ацетилсалициловая кислота (250 мг/сут внутрь) в течение первых 21 дней; пентоксифиллин (2×400 мг/сут внутрь) и ацетилсалициловая кислота (250 мг/сут внутрь) с 22-го по 90-й день заболевания	
Исходы	1. Критерии эффективности: Канадская неврологическая шкала (CNS), индекс Бартела (BI), шкала комы Глазго (GCS), шкала общего клинического впечатления (CGI), краткое исследование психического состояния (MMSE), короткий синдромальный тест (SST), шкала самооценки состояния (the Self Assessment Scale) и шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAMD), выполненные при поступлении участников и последующих посещениях в 1-й, 3-й, 7-й, 14, 21 и 90-й день. 2. Побочные эффекты включали аномальные данные лабораторных исследований, изменения клинических лабораторных показателей, изменения основных показателей жизнедеятельности и общие физические и неврологические показатели обследования, расцененные как незначительные, умеренные и серьезные. 3. Смерть от всех причин, представленная как серьезный побочный эффект	
Примечания	Расположение: 8 сайтов в Австрии, Чешской Республике и Венгрии	
Риск смещения / предвзятости		
Элемент	Решение авторов	Описание
Маскирование распределения участников в группы исследования	Да	Цитата: «По каждому пациенту исследователю был предоставлен запечатанный конверт с информацией о фактическом распределении лечения для использования в чрезвычайных случаях. Все конверты оставались запечатанными в течение всего исследования»
Ослепление	Да	Цитата: «Исследователи и весь другой персонал исследования были «ослеплены» относительно случайного установления кода рандомизации до завершения статистического анализа» Комментарий: невозможно оценить «ослепления» по исходам
Соответствующий порядок генерирования последовательности определения пациентов в группы сравнения	Да	Цитата: «Пациенты, которые соответствовали всем критериям включения, были распределены по группам лечения в отношении 1:1, согласно коду рандомизации, сгенерированному программным обеспечением (EBEWE Pharma, Unterach, Австрия). Рандомизация была выполнена по блокам из 12 пациентов, стратифицированных по центру исследования»
Неполные данные по исходам идентифицировались	Неясно	Комментарий: неприменимо, т.к. информация об исходах, которые представляют интерес для обзора, была доступна только для серьезных неблагоприятных эффектов, включая смерть. 25 (17%) участников из 146 рандомизированных были потеряны для наблюдения
Отсутствие селективного представления результатов	Неясно	Комментарий: неприменимо, т.к. информация об исходах, которые представляют интерес для обзора, была доступна только для серьезных неблагоприятных эффектов, включая смерть
Отсутствие другого смещения	Нет	17% потеряны для наблюдения. Производитель церебролизина обеспечил лекарство (церебролизин) и процедуру рандомизации (коды)

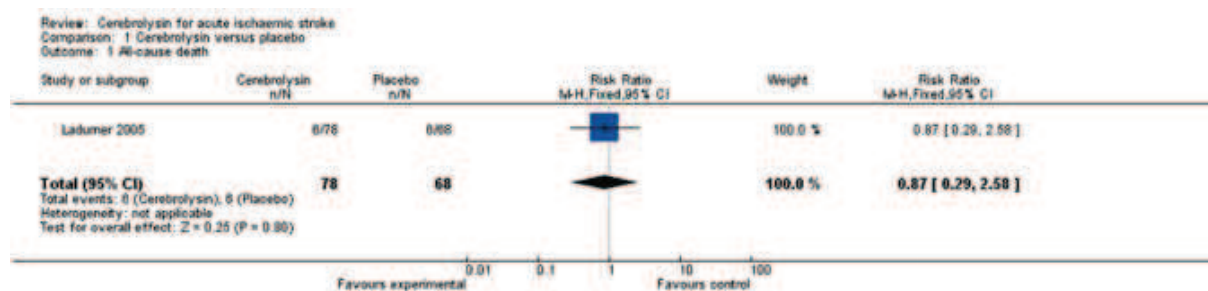


Рис. 1.1 Сравнение церебролизина с плацебо. Результат 1: смерть от любой причины [75].

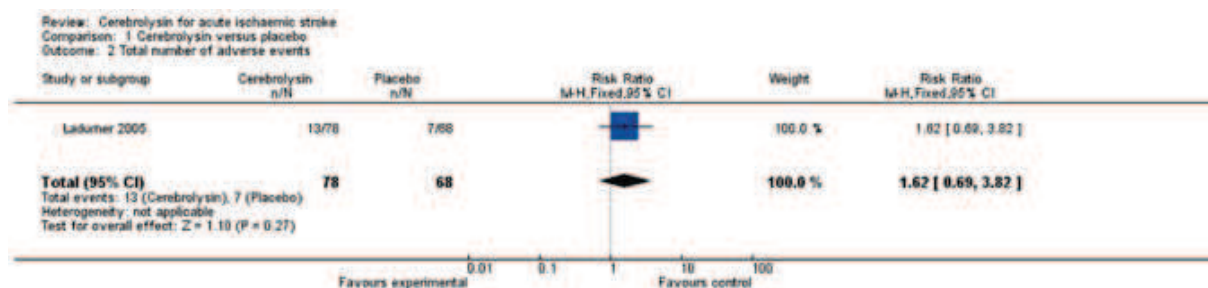


Рис. 1.2. Сравнение церебролизина с плацебо. Результат 2: общее число неблагоприятных событий [75].

26

раздела безопасности отчета по исследованию, и представили данные как «смерть от всех причин» без выполнения других видов анализа [48].

Результаты вмешательства

В опубликованных результатах исследования ничего не сообщалось относительно основных конечных точек, таких как плохой функциональный исход (определенный как смерть или инвалидность в конце периода наблюдения) и ранняя смерть (в течение 2 нед от начала инсульта). Не сообщалось и о вторичных конечных точках: качество жизни, смерть от всех причин и время на восстановление трудоспособности. Мы использовали данные по числу смертей в обеих группах, чтобы воссоздать вторичный исход «смерть от всех причин». 6 участников из 78 рандомизированных умерли в группе церебролизина, и 6 — в группе плацебо (из 68 рандомизированных). Было рассчитано отношение риска для собранных исходов по смерти от всех причин: $R = 0,87$, 95% CI (доверительный интервал, CI) 0,29 к 2,58 (рис. 1.1). Авторы исследования сообщили о следующих причинах смерти: церебральный инфаркт (4 в группе церебролизина и 2 в группе плацебо), остановка сердца (2 в группе церебролизина и 1 в группе плацебо), легочная эмболия (2 в группе плацебо), пневмония (1 в группе плацебо). Авторы не сообщили о времени, когда эти смертельные исходы наступили.

Побочные эффекты и реакции

Авторы исследования сообщили о суммарной частоте неблагоприятных эффектов: 16,4% в группе церебролизина и 10,3% в группе плацебо. Мы вычислили отношение риска для общего числа неблагоприятных событий: $R = 1,62$, 95% CI 0,69 к 3,82 (рис. 1.2). Авторы сообщили только об одном серьезном нефатальном побочном эффекте в группе плацебо: рвота кровью. Не сообщалось ни об одном специфическом побочном эффекте, ассоцииро-

ванном с церебролизином (например, об аллергической реакции).

Обсуждение

Единственное включенное исследование (поддержанное производителем церебролизина) не обеспечило достаточного числа доказательств эффективности церебролизина по влиянию на клинические исходы при остром ишемическом инсульте. По исходу «смерть от всех причин» церебролизин оказался не лучше плацебо. Несмотря на недостаток в доказательствах его эффективности, церебролизин широко используется в России и Китае при остром ишемическом инсульте. Методологическое качество клинических испытаний церебролизина было недостаточным для включения их в данный систематический обзор. Стоит упомянуть, что среди исключенных исследований испытание В.И. Скворцовой [64] (применение церебролизина по 10 и 50 мл в сравнении с плацебо в течение 10 дней) продемонстрировало отсутствие различий между церебролизином и плацебо по исходу «смерть от всех причин» в течение 30 дней от начала инсульта.

Следовательно, рутинное применение церебролизина больным с острым ишемическим инсультом не подтверждено никакими данными существующих на сегодняшний день клинических исследований. Дальнейшие испытания, проводимые в этой области, должны представлять собой хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования, которые бы оценивали клинические исходы болезни, а не параметры шкалы инсульта или другие суррогатные исходы, такие как объем зоны инфаркта мозга. Исследования должны быть опубликованы в полном виде, чтобы позволить широкому научному сообществу получить полное представление о потенциальной ценности церебролизина при остром ишемическом инсульте. По-

тенциальная польза нейропротекции для клинических исходов при остром ишемическом инсульте не должна быть переоценена.

Значение для практики

Единственное рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивали церебролизин для лечения острого ишемического инсульта, не соответствовало требованиям, позволяющим оценить эффективность по клиническим исходам и, таким образом, не поддерживало потенциальную клиническую пользу от такого вмешательства. Использование церебролизина не подтверждено надежными доказательствами. На основании данных этого исследования рутинное введение церебролизина пациентам с острым ишемическим инсультом не рекомендовано до тех пор, пока его эффекты не будут проверены в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Значение для исследований

Будущие испытания, если таковые будут проводиться, должны быть сосредоточены на правильно спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях с тем, чтобы оценить потенциальную пользу препарата при остром ишемическом инсульте. Исследователи должны обеспечить использование прагматичных клинических исходов, включающих, как минимум, раннюю смерть, зависимость, смерть от всех причин и неблагоприятные события. Исследователи должны представлять подробное описание любой базисной или рутинной (стандартной) терапии, используемой одновременно

с церебролизин. Терапия должна быть одинаковой как в основной, так и в контрольной группе. Исследования должны быть представлены полностью и соответствовать Консолидированным стандартам отчетности по исследованиям (CONSORT) [74].

Обзор был создан при поддержке кохрейновской группы по инсультам (the Cochrane Stroke Group).

Статья базируется на кохрейновском обзоре, опубликованном: the Cochrane Library 2010, Issue 4 (seewww.thecochranelibrary.com). Кохрейновские обзоры регулярно обновляются по мере появления новых доказательств и в ответ на обратную связь. Следует обращаться к кохрейновской базе данных для получения последней информации. Разрешение для перевода и публикации получено от John Wiley & Sons Ltd. от имени кохрейновского сотрудничества.

Редакторская группа: кохрейновская группа по инсультам.

Статус публикации и даты: новая публикация, опубликовано в выпуске 4, 2010; Review content assessed as up-to-date: 7 January 2010. Ziganshina L.E., Abakumova T.R. and Kuchayeva A.V. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. Cochr. Database of Syst. Rev. 2010; (4), [Art. No.: CD007026. DOI: 10.1002/14651858.CD007026.pub2].

Авторы благодарят А.В. Кучаеву за посильное участие в поиске русскоязычных исследований.

Вклад авторов в работу:

Л.Е. Зиганшина разработала протокол и написала текст обзора. Т.Р. Абакумова участвовала в поиске исследований на русском языке, переводе кохрейновского систематического обзора на русский язык.

REFERENCES

1. AHA. American Heart Association. Heart and Stroke Disease Statistics. 2007; <http://www.xmarks.com/site/www.americanheart.org/presenter.jhtml%3Fidentifier=3003499>.
2. Bonita R Epidemiology of stroke. *Lancet*.1992; 339: 342–344.
3. Bonita R., Stewart A., Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970–1985. *Stroke*.1990; 21: 989–992.
4. French B., Forster A., Langhorne P. et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2006; (3).
5. World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke.2007; http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
6. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2003; 8: 4–9.
7. Vilenskii B.S., Iakhno N.N. The problem of cerebral stroke: Its contemporary state. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2006; 9–10: 18–24.
8. Sandercock P.A.G., Counsell C., Gubitz G.J., Tseng M.C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2008; (3).
9. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., Zoppo G.J. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2009; (4).
10. Mielke M., Wardlaw J., Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (4).
11. Righetti E., Celani M.G., Cantisani T. et al. Glycerol for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (2).
12. Liu M., Counsell C., Zhao X.L., Wardlaw J. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2003; (3).
13. Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2001; (4).
14. Gandolfo C., Sandercock P., Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (1).
15. Horn J., Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2000; (1).
16. Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (4).
17. Muir K.W., Lees K.R. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2003; (3).
18. Gubitz G., Sandercock P., Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (3).
19. Berge E., Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (4).
20. Ricci S., Celani M.G., Cantisani A.T., Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2006; (2).
21. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (6): 562–571.
22. Ciccone A., Santilli I. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2006; (4).
23. Zeng X., Liu M., Yang Y. et al. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2005; (4).
24. Leonardi-Bee J., Steiner T., Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2007; (2).
25. Sandercock P., Counsell C., Tseng M.C. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2008; (3).
26. Bath P.M.W., Bath-Hextall F.J. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (3).
27. Bath P.M.W. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (3).
28. Bereczki D., Fekete I., Prado G.F., Liu M. Mannitol for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2007; (3).

29. Bath P.M.W., Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.J. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (4).
30. Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2000; (4).
31. Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2001; (3).
32. Bath P.M.W. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2004; (3).
33. Bereczki D., Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 1997; (4).
34. Qizilbash N., Lewington S.L., Lopez-Arrieta J.M. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (3).
35. Candelise L., Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2001; (4).
36. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Corzo L. et al. Oral cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J. Neur. Transmission.* 2000; 59 (Suppl.): 315–328.
37. Fragoso Y., Dantas D.C. Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2002; (3).
38. Schauer E., Wronski R., Patockova J. et al. Neuroprotection of cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: Post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J. Neur. Transmission.* 2006; 113 (7): 855–868.
39. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M. et al. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J. Neur. Transmission.* 2006; 113 (1): 103–110.
40. Makarenko A.N., Kositsin N.S., Nazimov I.V. et al. A comparative study of antistroke activity of the new drug «cerebral» and its fractions in rats. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologija.* 2005; 68 (2): 15–20.
41. Sapronov N.S., Bul'on V.V., Kuznetsova N.N., Selina E.N. The neuroprotector effect of a new taurine derivative on a model of compression spinal cord trauma in rats. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologija.* 2005; 68 (6): 45–48.
42. European Ad Hoc Consensus Group. Neuroprotection as initial therapy in acute stroke, Third report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 8: 59–72.
43. Wahlgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: Facts and fancies — the need for new approaches. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17 (Suppl. 1): 153–166.
44. Chukanova E.L. The effect of cerebrolysin on the clinical symptoms and the course of ischemic encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2005; 105 (1): 42–45.
45. Gromova O.A., Tret'iakov V.E., Moshkovskii S.A. et al. An oligopeptide membrane fraction of cerebrolysin. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2006; 106 (7): 68–70.
46. Onishchenko L.S., Gaikova O.N., Ianishevskii S.N. Changes in the focus of experimental ischemic stroke under the influence of neuroprotective drugs. *Morfologija.* 2006; 130 (6): 40–46.
47. Gafurov B.G., Alikulova N.A. Clinical and pathogenetical peculiarities and treatment policy in ischemic stroke of elderly and old age. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2004; 104 (Suppl. 11): 44–46.
48. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. The Cerebrolysin Study Group, Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: A randomised controlled trial. *J. Neur. Transmission.* 2005; 112: 415–428.
49. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gubsky L.V. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischaemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2004; 0 (11): 51–55.
50. Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Result of a cohort study. *Acta Neurochirurgica Supplement.* 2005; 95: 59–60.
51. Review Manager (RevMan) [Computer program]. The Nordic Cochrane Centre. *The Cochrane Collaboration, Copenhagen.* 2008. Version 5.0.
52. Cuparncu B. Efficacy of cerebrolysin in patients with ischaemic stroke of the middle cerebral artery. *Pharmacol. Toxicol.* 2001; 89 (Suppl. 1): 136.
53. Haffner Z. Cerebrolysin in acute ischemic stroke. *Stroke Trials Directory. Internet Stroke Center.* 2001; www.strokecenter.org/trials/
54. Haffner Z., Gmeinbauer R., Moessler H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with cerebrolysin in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2001; 11 (Suppl. 4): 76.
55. Hong Z., Li X.W., Chen Q.T. et al. Re-evaluation of cerebrolysin in treatment of early rehabilitation after ischemic stroke. *Chinese J. New Drugs and Clin. Remed./Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zaz.* 2002; 21 (3): 133–136.
56. Hong Z., Zhu G., Chen H. The clinical efficacy of cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Chinese J. Geriatric Heart Brain and Vessel Dis.* 2005; 7 (5): 331–333.
57. Jin J.B. Efficacy of treating cerebral apoplexy with xingnaojing compared with cerebrolysin, a report of 96 cases. *Clin. Medicine/Lin chuang yi xue.* 1999; 19 (9): 53–54.
58. Kulchikov A.E., Makarenko A.N. Neuroimmunocorrective activity is a future for neuroprotective agent cerebrolysin. *Int. J. Stroke.* 2008; 3 (Suppl. 1): 324–325.
59. Kulchikov A.E., Makarenko A.N. The use of neuropeptides as neuroimmunocorrection agents in stroke induced viral complications. *Int. J. Stroke.* 2008; 3 (Suppl. 1): 456.
60. Makarenko A.N., Kulchikov A.E. Treatment of infection complications of the acute stroke by cerebrolysin. *Int. J. Stroke.* 2006; 1 (Suppl. 1): 81.
61. Ren J., Qiu Z., Du Z., Fan L. Effect comparison of injection disodium cytidine triphosphate and cerebrolysin in treatment of acute cerebral vascular disease. *China Pharmacist.* 2002; 5 (1): 45–46.
62. Sagatov D.R. Use of emoxepin in the treatment of ischemic stroke in young adult patients. *Int. J. Stroke.* 2008; 3 (Suppl. 1): 123.
63. Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Gubsky L.V. et al. Effects of the neuroprotective drug cerebrolysin on the infarct volume after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 19 (Suppl. 2): 107.
64. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gubsky L.V. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischaemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2004; 0 (11): 51–55.
65. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Moessler H., Novak P.H. Beneficial effects of the neurotrophic drug cerebrolysin on the infarct volume after acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25 (Suppl. 2): 145.
66. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Moessler H., Novak P.H. Positive impacts of the neurotrophic drug cerebrolysin on the infarct volume after acute stroke. *Int. J. Stroke.* 2008; 3 (Suppl. 1): 137.
67. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V. et al. Cerebrolysin in acute ischaemic stroke: Results of randomised, double blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 19 (Suppl. 2): 76.
68. Vilensky B.S., Odinak M.M., Shirokov E.A. et al. Experience with endolumbar application of cerebrolysin in hemispheric ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2000; 100 (11): 31–34.
69. Vilensky B., Vinogradov O., Kuznetsov A. et al. Favorable influence of repeat cerebrolysin application in stroke patient rehabilitation. *Int. J. Stroke.* 2006; 1 (Suppl. 1): 170.
70. Wang H.T. The analysis of the efficacy of insulin, cerebrolysin, nitrendipine in the treatment of cerebral infarction. *Practical Geriatrics.* 1997; 11: 135–136.
71. Wu X. Urokinase therapy in acute ischemic stroke. Proceedings of the 4th Chinese Stroke Conference. *China. Chengdu.* 1995. P. 149–150.

72. Yavorskaya V.A., Bondar O.B. Clinical features of cerebrolysinum application in patients in acute period of ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2008; 3 (Suppl. 1): 141.
73. Zhang Q.Y., Xiong J., Wang R. Study on the effectiveness of cerebrolysin in 27 patients with cerebral infarction. *Chinese J. Pharmacoepidemiology*. 1994; 3 (4): 181–182.
74. Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001; 357: 1191–1194.
75. Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochr. Database of Syst. Rev.* 2010; (4).
76. Shi Y.-M. Cerebrolysin in acute cerebral hemorrhage. *Chinese J. Nerv. Ment. Dis.* 1990; 16 (4): 228–230.
77. Zhang S.H., Lu X.M. Nursing care of the patient with cerebral infarction and aphasia receiving carotid internal drug injection and early speech training. *J. Nurs. Sci.* 1997; 12 (1): 34–35.
78. Zhu G.-X., Hong Z., Yao J.-L., Yu L.-Y. Double-blind and randomised placebo-controlled trial of cerebrolysin in improvement of nerve function and living ability in patients with ischemic stroke. *Chinese J. Clin. Rehabil.* 2003; 7 (22): 3084–3085.
79. Ladurner G., Gmeinbauer R., Moessler H. Cerebrolysin in acute ischaemic stroke: A randomized, placebo-controlled trial with a neuroprotective agent. *Cerebrovasc. Dis.* 2001; 11: 75.
80. Ladurner G. Neuroprotection in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2001; 32: 323.

FOR CORRESPONDENCE

Ziganshina Lilia Evgen'evna, PhD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology

Address: 420008, Kazan, Kremlin St., 18; **tel.:** (843) 233-73-07; **e-mail:** lezign@gmail.com

Abakumova Tatiana Rudolfovna, PhD, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology

Address: 420008, Kazan, Kremlin St., 18; **tel.:** (843) 233-73-07; **e-mail:** abakumovatarud@mail.ru