

Кустова М.А., Толмачев А.П., Шамалов Н.А.

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации

Ишемический инсульт (ИИ) характеризуется высокими распространенностью, а также смертностью и инвалидизацией больных. Терапия, направленная на коррекцию одного биохимического или молекулярного этапа ишемического повреждения клеток, не приводит к успеху при инсульте, что указывает на необходимость изучения мультимодальной терапии, действующей на несколько связанных патофизиологических звеньев.

Представлены опубликованные в январе 2016 г. результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS, в котором продемонстрирован положительный эффект церебролизина по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, шкале ARAT (тест оценки функции руки) и общему исходу спустя 90 дней после начала заболевания. В исследование включали преимущественно пациентов с умеренным или тяжелым ИИ (средний исходный балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS – 9).

Особенностями исследования CARS по сравнению с другими клиническими испытаниями нейропротекторов явились исходное планирование более узких конечных критериев эффективности (восстановление двигательной функции руки, тогда как во многих исследованиях главной целью было снижение летальности), а также стандартизированная программа реабилитации в обеих группах лечения. Ранее в подобных исследованиях характер и объем реабилитационных мероприятий не учитывались, хотя такие мероприятия могут оказать существенное влияние на исход инсульта.

Исследование CARS является первым среди ранее проведенных клинических испытаний нейропротекторов, в котором достигнута первичная цель (восстановление двигательной функции), что открывает новые возможности для медикаментозной поддержки реабилитационных мероприятий у больных ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реабилитация; нейропротекторы; церебролизин; исследование CARS.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):80–86.

Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation

Kustova M.A., Tolmachev A.P., Shamalov N.A.

Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Ischemic stroke (IS) is characterized by high prevalence, mortality, and disability rates. Therapy aimed to correct one biochemical or molecular stage of ischemic cell injury fails to treat stroke, suggesting that it is necessary to study multimodality therapy affecting several related pathophysiological components.

The paper gives the January 2016 results of the randomized placebo-controlled multicenter study CARS that demonstrates the positive effect of cerebrolysin versus placebo according to the primary efficiency criterion, the Action Research Arm Test (ARAT) scale, and total outcome 90 days after disease onset. The investigation enrolled mainly patients with moderate or severe IS (the mean National Institutes of Health Stroke Scale score was 9 at baseline).

The specific features of the CARS study versus those of other clinical trials of neuroprotectors were the initial planning of narrower end criteria of efficiency (arm motor function recovery whereas the major goal of many investigations was to reduce mortality rates), as well as a standardized rehabilitation program in both treatment groups. Such investigations did not previously take into account the nature and volume of rehabilitation measures although the latter may have a substantial impact on the outcome of stroke.

The CARS study is the first among the previously conducted clinical trials of neuroprotectors, which has attained the primary objective (to restore motor function), which opens up fresh opportunities for the medical support of rehabilitation measures in patients with IS.

Keywords: ischemic stroke; rehabilitation; neuroprotectors; cerebrolysin; CARS study.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):80–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-80-86>

Ишемический инсульт (ИИ) является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости вследствие его высокой распространенности, а также смертности и инвалидизации таких больных [1]. Внутривенный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), а также метод тромбэкстракции являются наиболее эффективными в лечении ИИ в первые часы после его развития [2], однако реперфузионная терапия проводится не более чем 20–30% пациентов [3–5]. Несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований нейропротекторов [6], эффективность данной группы препаратов в клинических исследованиях не подтверждена [7–9], что может быть связано с неадекватными моделями ишемии у животных [10], а также с дизайном исследований с участием человека. Терапия, направленная на коррекцию одного биохимического или молекулярного этапа патофизиологического каскада ишемического повреждения клеток, не приводит к успеху при инсульте, что говорит о необходимости изучения мультимодальной терапии, включающей лекарственные соединения, действующие на несколько связанных патофизиологических звеньев. Одним из таких мультимодальных препаратов является церебролизин, представляющий собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (<10 кДа) и свободных аминокислот, получаемых из головного мозга свиньи с помощью стандартного производственного процесса. В ряде экспериментальных исследований было показано, что церебролизин эффективно влияет на эксайтотоксичность, подавляет образование свободных радикалов, активацию микроглии/нейровоспаление и активацию калпаина/апоптоз и, кроме того, проявляет нейротрофическую активность: способствует спраутингу нейронов, повышает выживаемость клеток и стимулируют нейрогенез [11–15].

Церебролизин изучали в нескольких клинических исследованиях в остром периоде ИИ [16–19], однако эти исследования проводились на небольшой выборке – преимущественно от 50 до 200 рандомизированных пациентов. Ретроспективный подгрупповой анализ (n=252), основанный на данных более масштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CASTA выявил тенденцию к снижению летальности и улучшению состояния у пациентов с более тяжелым инсультом, получавших церебролизин (при поступлении балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS >12) [20]. Терапию в указанных клинических исследованиях начинали в первые 12–48 ч после развития инсульта и обычно проводили в течение 10 дней, более длительное применение препарата ранее не изучалось. В январе 2016 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS («Церебролизин и восстановление после инсульта»), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности церебролизина в период восстано-

вления после инсульта на фоне проведения реабилитационных мероприятий [21].

В исследовании CARS церебролизин или плацебо в точной дозе 30 мл вводили 1 раз в сутки на протяжении 21 дня инфузионно в течение 20 мин, в период от 24 до 72 ч с момента развития инсульта. Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилась стандартизированная программа реабилитации длительностью в 21 день (5 дней в неделю по 2 ч в сутки), состоявшая из массажа и пассивных и активных движений верхними и нижними конечностями. После выписки пациенты продолжали занятия 2 раза по 15 мин 3 дня в неделю. Продолжительность исследования для каждого пациента составляла 90 дней.

В исследование включали пациентов 18–80 лет с полусферным ИИ (верифицированным при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) объемом >4 см³. У пациентов, включенных в исследование, до инсульта не наблюдалось значимых нарушений (балл до инсульта по модифицированной шкале Рэнкина [МШР] составлял 0–1), в течение предыдущих 3 мес они не переносили инсульта, балл теста оценки функции руки [22] (ARAT) составлял <50 (оценка в диапазоне от 0 [функциональная активность отсутствует] до 57 [нарушения отсутствуют]), а балл по коммуникационной шкале Гудгласса и Каплана [23, 24] был >2 (из расчета от 0 [тяжелая афазия] до 5 [минимальная афазия]). Пациентов исключали из исследования по следующим причинам: прогрессирующий или нестабильный инсульт; наличие в анамнезе или во время исследования активного неврологического или психического заболевания; значимая алкогольная или наркотическая зависимость в течение предыдущих 3 лет; заболевание печени, почек, сердца или легких в поздних стадиях; ожидаемая выживаемость <1 года; значительное снижение сознания на момент рандомизации; любое состояние, которое представляет собой противопоказание для введения церебролизина, в том числе аллергия; беременность или период грудного вскармливания; участие в другом исследовании инсульта или восстановления после инсульта.

Первичным критерием эффективности в исследовании CARS являлось изменение балла по шкале ARAT [22]. Данную шкалу использовали для оценки двигательной активности верхних конечностей от начала терапии (исходный уровень) до 90-го дня. Вторичными критериями эффективности были: изменения скорости ходьбы (тест на скорость ходьбы), функции тонкой моторики (тест с девятью отверстиями и стержнями), общего неврологического дефицита (NIHSS), уровня нарушений или зависимости в повседневной жизни (индекс Бартелл, МШР), степени афазии (коммуникационная шкала Гудгласса и Каплана) [23, 24], степени игнорирования (тест вычеркивания линий, тест на выявление пропусков), качества жизни (опросник SF-36), сводный балл физического компонента и сводный балл психического компонента) и степени депрессии (гериатри-

Таблица 1. Исходные демографические характеристики пациентов

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

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СО – стандартное отклонение (здесь и в табл. 2); * – СО, рассчитанное с момента начала инсульта; АГ – артериальная гипертензия (здесь и в табл. 3); СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ческая шкала депрессии), начиная от исходного уровня до 21-го дня (последний день, когда вводили исследуемый препарат) и 90-го дня.

С апреля 2008 г. по сентябрь 2010 г. в исследование было включено 208 пациентов. Все пациенты получили минимум 1 дозу исследуемого препарата или плацебо (104 – церебролизин и 104 – плацебо), 12 пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании: из-за наличия нежелательных явлений (НЯ), связанных с церебролизин (n=2) и плацебо (n=5); по собственному желанию (церебролизин, n=2; плацебо, n=2) или по административным причинам (плацебо, n=1). Исходные характеристики пациентов в группах церебролизина и плацебо были сопоставимы (табл. 1 и 2). Средний возраст больных составил 64 года, мужчин было 63,9%, средний балл по шкале NIHSS при поступлении – 9,2 (медиана – 8,0).

Анализ первичного критерия эффективности показал увеличение балла по шкале ARAT с 10,1±15,9 (0,0; 21,5) при включении в исследование (среднее±СО, медиана, МКР) до 40,7±20,2 (51,0; 28,0) на 90-й день в группе, получавшей церебролизин, и с 10,7±16,5 (2,0; 18,0) до 26,5±21,0 (27,0; 44,0) в группе плацебо (рис. 1, а). Средние абсолютные изменения баллов по шкале ARAT на 90-й день после инсульта по сравнению с исходными значениями составили 30,7±19,9 (32,0; 36,5) в группе церебролизина и 15,9±16,8 (11,0; 22,0) в группе плацебо. Увеличение балла по шкале ARAT наблюдалось у 96 (92,3%) из 104 пациентов из группы церебролизина по сравнению с 85 (84,2%) из 101 пациента из группы плацебо. Непараметрический анализ продемонстрировал превосходство церебролизина над плацебо на 90-й день (рис. 1, б).

Таблица 2. Исходные показатели критериев эффективности

Критерий эффективности	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=101)
ARAT (паретичная сторона): среднее±СО медиана (МКР)	10,1±15,9 0,0 (21,5)	10,7±16,5 2,0 (18,0)
NIHSS: среднее±СО медиана (МКР)	9,1±3,2 8,0 (4,0)	9,2±3,2 8,0 (5,0)
Индекс Бартел: среднее±СО медиана (МКР)	35,5±24,9 30,0 (40,0)	35,4±24,6 30,0 (40,0)
МШР: среднее±СО медиана (МКР)	3,9±0,8 4,0 (0,0)	3,9±0,8 4,0 (1,0)

Примечание. МКР – межквартильный размах.

Анализ вторичных критериев эффективности позволил также выявить существенные различия между группами, получавшими церебролизин и плацебо, по другим шкалам. Хорошая степень функционального восстановления (от 0 до 1 балла по МШР) зарегистрирована у 42,3% пациентов в группе церебролизина по сравнению с 14,9% в группе плацебо, аналогичные результаты получены по МШР (от 0 до 2 баллов; рис. 2).

Умеренное превосходство церебролизина наблюдалось по 6 из 12 критериев эффективности, включая ARAT, NIHSS, индекс Бартел, МРШ, SF-36 (общий физический компонент) и шкалу депрессии (гериатрическая шкала депрессии; рис. 3). Незначительное превосходство церебролизина было продемонстрировано с помощью теста скорости ходьбы, теста с девятью отверстиями и стержнями, коммуникационной шкалы Гудгласса и Каплана и SF-36 (общий психический компонент).

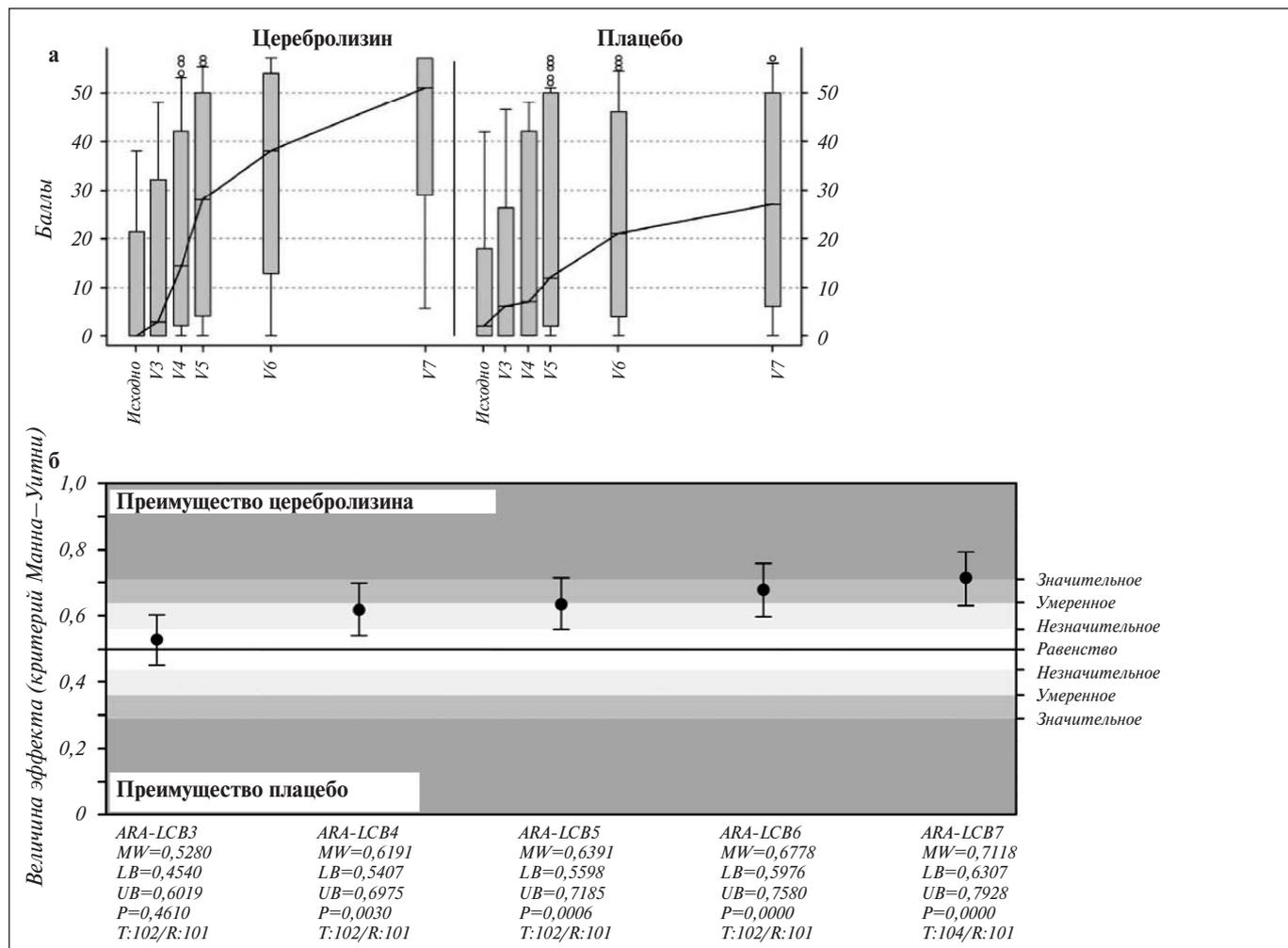


Рис. 1. Динамика показателей по шкале ARAT при применении церебролизина (30 мл/сут) и плацебо, представленная в виде коробчатых диаграмм для 7-го (V3), 14-го (V4) и 21-го (V5) дня от начала терапии (начальная точка) и 42-го (V6) и 90-го (V7) дня после инсульта (а). Величина изменений по шкале ARAT относительно исходного показателя в популяции больных. Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (б)

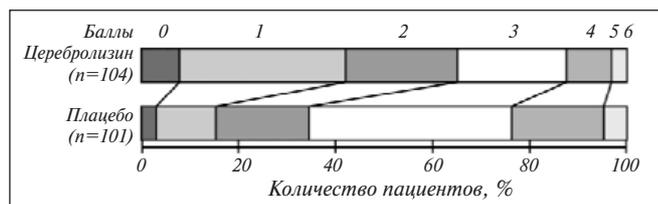


Рис. 2. Распределение баллов по МШР. Кумулятивный процент (церебролизин по сравнению с плацебо): 8,65 по сравнению с 2,97 (0), 42,31 по сравнению с 14,85 (1), 65,38 по сравнению с 33,66 (2), 88,46 по сравнению с 75,25 (3), 98,08 по сравнению с 96,04 (4) и 100,0 по сравнению с 100,0 (5)

У 69,2% пациентов, получавших церебролизин, зарегистрировано по меньшей мере одно НЯ по сравнению с 71,2% пациентов в группе плацебо. Большинство НЯ имели легкую степень (в группе церебролизина – 76,1%, плацебо – 69,8%). Наиболее часто возникавшие во время лечения НЯ, описанные не менее чем у 5% пациентов в любой группе, приведены в табл. 3. У 3 (2,9%) пациентов из

группы церебролизина и у 7 (6,7%) из группы плацебо зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), ни одно из которых, не было расценено как связанное с исследуемыми препаратами (табл. 4). СНЯ в группе церебролизина включали: тяжелую периферическую ишемию, почечные колики (умеренной интенсивности) и острый инфаркт миокарда. Все эти СНЯ разрешились в течение исследования. В группе плацебо умерли 4 (3,8%) пациента. Причинами летальных исходов явились сепсис с острой почечной недостаточностью и комой, сепсис с полиорганной недостаточностью, ишемия кишечника, субдуральная и внутримозговая гематома. В группе, получавшей церебролизин, летальных исходов не было.

Таким образом, результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS продемонстрировали положительный эффект церебролизина по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, шкале ARAT и общему исходу спустя 90 дней.

В данном исследовании принимали участие преимущественно пациенты с умеренным или тяжелым инсультом

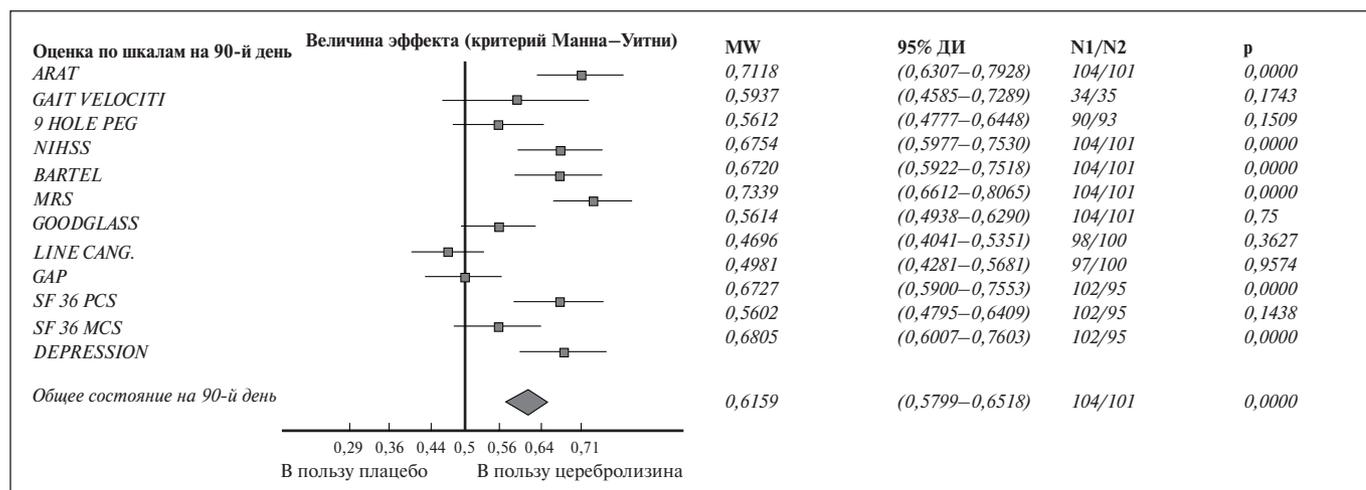


Рис. 3. Оценка по шкалам на 90-й день. Величина эффекта (критерий Манна–Уитни, MW) для отдельных и комбинированных параметров эффективности (процедура Вэй–Лачин) отражает изменения относительно исходного уровня в модифицированной популяции в соответствии с рандомизацией (перенос данных последнего наблюдения, n=205). Анализы проведены с использованием многофакторного теста Вилкоксона. MRS – модифицированная шкала Рэнкина; MCS – сводный компонент психического здоровья; PCS – сводный компонент физического здоровья (качества жизни). ДИ – доверительный интервал

(средний исходный балл по шкале NIHSS – 9), так как гипотезообразующий анализ в подгруппах в исследовании CASTA [20] выявил тенденцию к более высоким результатам после терапии церебролизином у пациентов с баллом по шкале NIHSS >12 (n=246). Данный подгрупповой анализ показал, что после терапии церебролизином у пациентов наблюдается улучшение балла по шкале NIHSS на 3 пункта на 90-й день по сравнению с группой плацебо, и выявил величину эффекта, указывающую на умеренное превосходство церебролизина по сравнению с плацебо для всех доменов комбинированной конечной точки (NIHSS, индекс Бартел и МШР).

Исследование CARS также подтверждает результаты предыдущего

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

НЯ	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Инфекция мочевыводящих путей	13 (12,5)	17 (16,3)
Депрессия	11 (10,6)	10 (9,6)
Бессонница	6 (5,8)	4 (3,8)
Атеросклероз сонной артерии	5 (4,8)	5 (4,8)
Головная боль	6 (5,8)	3 (2,9)
Стеноз сонной артерии	6 (5,8)	2 (1,9)
АГ	9 (8,7)	12 (11,5)
Гепатит с явлениями цитолиза	10 (9,6)	8 (7,7)
Боль в верхней части живота	6 (5,8)	4 (3,8)

Таблица 4. Показатели безопасности (популяция для анализа безопасности)

Параметр безопасности	Всего (n=208)	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Средняя продолжительность применения, сут	20,4	20,5	20,3
Пациенты с НЯ, n (%)	146 (70,2)	72 (69,2)	74 (71,2)
в том числе:			
связанными с терапией	44 (21,2)	22 (21,2)	22 (21,2)
приведшими к отмене терапии	7 (3,4)	2 (1,9)	5 (4,8)
Количество НЯ, n	400	201	199
Пациенты с СНЯ, n (%)	10 (4,8)	3 (2,9)	7 (6,7)
в том числе:			
связанными с терапией	0	0	0
приведшими к отмене терапии	6 (2,9)	1 (1,0)	5 (4,8)
Количество СНЯ, n	16	3	13
Случаи смерти пациентов, n (%)	4 (1,9)	0	4 (3,8)

Примечание. НЯ – нежелательное явление, которое возникло впервые или усилилось после начала терапии.

исследования W. Lang и соавт. [19], в котором церебролизин вводили в течение 10 дней после системного тромболиза, после чего отмечалось выраженное улучшение в первые 30 дней после начала заболевания. Однако с течением времени различия между двумя группами исчезали и становились незначимыми через 90 дней после начала инсульта (0 баллов по МШР имели 30,4% пациентов из группы церебролизина по сравнению с 23,7% пациентов из группы плацебо), отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (1 балл по МШР) наблюдалось у 21,4% пациентов из группы, получавшей церебролизин, и у 28,8% пациентов, получавших плацебо. Положительный эффект церебролизина в исследовании CARS наблюдался в течение более длительного периода лечения, составившего 21 день, кроме того, выявлены более низкие темпы полного восстановления пациентов из группы плацебо. Низкий уровень спонтанного восстановления в группе плацебо может быть связан с включением пациентов с умеренным или тяжелым инсультом (средний исходный балл по шкале NIHSS – 9).

Сложно напрямую сравнивать результаты исследования CARS с предыдущими исследованиями церебролизина, так как в данном исследовании в обеих группах ак-

тивно проводились реабилитационные мероприятия. Кроме того, раннее начало восстановительной терапии, возможно, оказало влияние на наблюдавшиеся исходы, что проявилось в более быстром начальном улучшении клинического состояния.

В целом особенностями исследования CARS по сравнению с другими клиническими испытаниями нейропротекторов явились исходное планирование более узких конечных критериев эффективности (восстановление двигательной функции руки, тогда как во многих исследованиях главной целью было снижение летальности), а также стандартизированная программа реабилитации в обеих группах лечения (как правило, ранее в подобных исследованиях характер и объем реабилитационных мероприятий не учитывались, хотя такие мероприятия могут оказать существенное влияние на исход инсульта).

Таким образом, исследование CARS является первым среди ранее проведенных клинических испытаний нейропротекторов, в котором была достигнута первичная цель (восстановление двигательной функции), что открывает новые возможности для медикаментозной поддержки реабилитационных мероприятий у больных с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):448-57. doi: 10.1056/NEJMr1201534.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al., on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:3020-3035. *Stroke*. 2015;46:3020-3035 Published online before print June 29, 2015, doi: 10.1161/STR.0000000000000074
- Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. GWTG- Stroke Steering Committee and Investigators. The «golden hour» and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1431-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.583815. Epub 2010 Jun 3.
- Zahuranec DB, Majersik JJ. Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S22-5.
- Шамалов НА. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. *Фарматека*. 2015;302(9):14-9. [Shamalov NA. Problems and prospects of reperfusion therapy in ischemic stroke in Russia. *Farmateka*. 2015;302(9):14-9. (In Russ.)].
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741
- Kaur H, Prakash A, Medhi B. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies. *Pharmacology*. 2013;92(5-6):324-34. doi: 10.1159/000356320. Epub 2013 Dec 12.
- Xu SY, Pan SY. The failure of animal models of neuroprotection in acute ischemic stroke to translate to clinical efficacy. *Med Sci Monit Basic Res*. 2013 Jan 28;19:37-45.
- Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2942-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731. Epub 2013 Sep 10.
- Hossmann KA. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Jul;32(7):1310-6. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186. Epub 2012 Jan 11.
- Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Apr;48 Suppl A:3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
- Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(4):459-73.
- Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1965-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831. Epub 2013 May 21.
- Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, et al. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res*. 2002 Feb;4(1):59-65. doi: 10.1080/10298420290007637.
- Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1790-5. Epub 2005 Jul 7. doi: 10.1161/01.STR.0000173151.36031.be.
- Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Губский ЛВ и др. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Прил. Инсульт)*. 2004;(S11):51-5. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gubskii LV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safety and efficacy of Cerebrolysin for treating acute ischaemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Suppl. Stroke)*. 2004;(S11):51-5. (In Russ.)].
- Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Mar;112(3):415-28. Epub 2004 Dec 7. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2.
- Ziganshina LE, Abakumova T, Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.
- Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.

20. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
21. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
22. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981;4(4):483-92. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
23. Posteraro L, Formis A, Grassi E, et al. Quality of life and aphasia. Multicentric standardization of a questionnaire. *Eura Medicophys*. 2006 Sep;42(3):227-30.
24. Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.