

Dafin F. Muresanu^{1, 2}, Stefan Florian^{1, 2}, Volker Hömberg³, Christian Matula⁴,
Nicole von Steinbüchel⁵, Pieter E. Vos⁶, Klaus von Wild⁷, Codruta Birle^{1, 2}, Ioana Muresanu^{1, 2},
Dana Slavoaca^{1, 2}, Olivia Verisezan Rosu^{1, 2}, Stefan Strliciu², Johannes Vester⁸

¹Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu", University of Medicine and Pharmacy,
Cluj-Napoca, Romania

²RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁴Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Gottingen,
Gottingen, Germany

⁶Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, Netherlands

⁷Medical Faculty, Westphalia Wilhelm's University, Munster, Germany

⁸Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Эффективность и безопасность применения Церебролизина для нейровосстановления после черепно-мозговой травмы средней и тяжелой степени: результаты исследования CAPTAIN II

Резюме. Актуальность. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности Церебролизина, который применяли в качестве дополнения к стандартным протоколам лечения пациентов после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) средней и тяжелой степени. Исследование было разработано для изучения клинических эффектов Церебролизина в острой (нейропротективной) стадии и на этапах раннего и долгосрочного восстановления в рамках стратегии нейровосстановления. **Материалы и методы.** Было проведено одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы IIIb/IV. Для участия в нем отбирались пациенты, состояние которых по шкале комы Глазго (ШКГ) оценивалось в 7–12 баллов. В дополнение к стандартному протоколу лечения они получали исследуемое лекарственное средство (Церебролизин или физиологический раствор 50 мл/сут в течение 10 дней, а затем еще два дополнительных курса лечения этими же средствами в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней). Критерии эффективности мы оценивали на 10, 30 и 90-й день после ЧМТ в соответствии с принципом *a priori* упорядоченных гипотез с помощью многомерного направленного теста, отражающего глобальный статус пациентов после ЧМТ. **Результаты.** В исследование были включены 142 пациента, из них у 139 проводилась формальная оценка состояния (средний возраст — 47,4 года, средний балл по ШКГ при поступлении — 10,4 и средний прогностический показатель исходного риска — 2,6). Первичная конечная точка, многомерный комплекс из 13 шкал исходов, продемонстрировала эффект «от малого до среднего» в пользу Церебролизина, который был статистически достоверным на 90-й день ($MW_{combined} = 0,59$, 95% ДИ 0,52–0,66, $P = 0,0119$). Показатели безопасности и переносимости были сопоставимы между группами лечения. **Выводы.** Наше исследование подтверждает предыдущие положительные эффекты мультимодального биологического препарата Церебролизин в плане его влияния на общий исход ЧМТ средней и тяжелой степени, которое оценивается с применением многомерного подхода. Чтобы улучшить понимание терапевтических возможностей для пациентов с ЧМТ, результаты исследования нужно оценивать и обобщать в сочетании с имеющимися данными литературы. Из данного широкомасштабного обсервационного исследования можно извлечь пользу для широко применяемого фармакологического препарата — обозначить рамки его использования и установить сравнительную эффективность в реальных клинических условиях.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; Церебролизин; многомерный подход; объединение *Weilachin*

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является колоссальной проблемой общественного здравоохранения, и, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), только в Соединенных Штатах Америки ориентировочные экономические расходы на нее в течение жизни оцениваются более чем в 76,5 млрд долларов США. Патопфизиология ЧМТ состоит из комплексного каскада первичных и вторичных сосудистых, воспалительных и метаболических процессов, приводящих к астроглиальному и нейрональному повреждению [1].

Несмотря на увеличение общей заболеваемости, количество случаев госпитализации, связанных с ЧМТ, уменьшилось, что в основном связано с приложенными усилиями по профилактике под руководством ВОЗ и разработкой комплексных руководств по лечению и менеджменту пациентов с ЧМТ. Высокая распространенность выраженной резидуальной патологии у лиц, перенесших травму головного мозга [2–4], в последние десятилетия побудила исследователей протестировать множество фармакологических вмешательств в отношении ЧМТ, но с очень небольшим успехом. Согласно углубленному обзору, проведенному в 2010 году, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) использовалась модель оценки одного исхода с произвольной дихотомизацией непрерывных переменных, и были другие существенные недостатки, в частности несоответствие дизайна исследования степени тяжести ЧМТ [4].

В 2013 году исследовательская группа IMPACT представила рекомендации для будущих исследований, которые направлены на повышение статистической мощности будущих рандомизированных контролируемых исследований до 50 % за счет учета исходной гетерогенности и добавления чувствительности к анализу эффективности с использованием междисциплинарного многомерного подхода [5]. Постоянно меняющиеся из-за старения населения планеты паттерны и механизмы травмы явились толчком к проведению научных исследований с целью понимания основных процессов, которые приводят к вторичному повреждению [6], и определения вмешательств, которые могут способствовать нейровосстановлению после ЧМТ [7, 8]. Препаратом с потенциальным благоприятным воздействием на процесс восстановления после ЧМТ является Церебролизин — комбинация пептидов (активных фрагментов нейротрофических факторов) и аминокислот, полученных из высокоочищенных белков мозга, не содержащих липидов, что способствует нейропротекции и нейровосстановлению: нейротрофической стимуляции (выживание и поддержание фенотипа высокодифференцированных клеток), нейромодуляции (изменения нейрональной и синаптической пластичности) и метаболической регуляции (устранение лактоацидоза и повышение устойчивости к условиям гипоксии) [9]. В недавнем метаанализе четырех когортных исследований применение Церебролизина ассоциировалось с улучшением показателей по шкале исходов Глазго (ШИГ)

и модифицированной шкале Ранкина [10]. Также этот биологический препарат продемонстрировал улучшение когнитивных функций в выборке пациентов с ЧМТ легкой степени [11].

В исследовании CAPTAIN II использовался многомерный подход для оценки эффективности и безопасности Церебролизина, применяемого в качестве дополнения к стандартному лечению пациентов после ЧМТ **средней и тяжелой степени.**

Материалы и методы

CAPTAIN II, одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, было одобрено комитетом по этике Университета медицины и фармации в Клуж-Напока, Румыния (№ 714/07.03.2013). Полный протокол исследования доступен в реестре ISRCTN (№ 17097163). В исследование были включены пациенты с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени, которые, в соответствии с критериями включения и исключения (табл. 1), были отобраны как подходящие для назначения препарата в течение 4 часов после травмы. Исследование продолжалось 90 дней после травмы. Одна группа получала Церебролизин, а вторая — физиологический раствор.

Основная цель исследования заключалась в оценке влияния Церебролизина на общие и нейрокогнитивные исходы после ЧМТ. На 10, 30 и 90-й день после ЧМТ были оценены три группы критериев эффективности в соответствии с принципом *a priori* упорядоченных гипотез с помощью многомерного направленного теста, отражающего глобальный статус пациентов после ЧМТ. В исследовании также документировались неблагоприятные события и смертность от любой причины.

Процедура исследования

Оценка проводилась во время следующих визитов: 1 — скрининг и исходный уровень, 2 — 10-й день, 3 — 30-й день и 4 — 90-й день. Пациентам контрольной группы вводили 250 мл 0,9% NaCl внутривенно на протяжении трех курсов лечения (1–10, 31–40, 61–70-й дни). Пациенты из группы лечения получали внутривенно Церебролизин, разведенный в 0,9% NaCl до общего объема 250 мл (50 мл на протяжении 1–10-го дней и 10 мл в 31–40-й и 61–70-й дни).

Лечение назначалось в соответствии с заранее определенным планом рандомизации. Код рандомизации для конкретного исследования был подготовлен с помощью программы Research Randomizer в окружной больнице скорой помощи (Клуж-Напока, Румыния). Рандомизация «Церебролизин — плацебо» была проведена в соотношении 4 : 3. В соответствии с Руководством по биостатистике ICH в протоколе исследования намеренно не был указан размер блока. При рандомизации пациентам присваивали наименьший доступный порядковый номер. Выделенная группа лечения была одинаковой для всех трех циклов лечения. Если пациент не переходил на 2-й или 3-й цикл, наборы для лечения, изначально предоставленные этому пациен-

ту, уничтожались. Пациенты, медицинские работники, персонал, который занимался сбором данных и оценкой результатов, были «ослеплены» в отношении распределения групп лечения. Все наборы для лечения были идентичны по внешнему виду, и этикетка исследуемого препарата в виде готового к применению инфузионного раствора была одинаковой для всех групп лечения. Поскольку Церебролизин представляет собой раствор янтарного цвета, для введения лекарственного средства использовались цветные системы для инфузии, шприцы и инфузионные пакеты.

Первичные исходы

Многомерный комплекс первичных исходов на 30-й и 90-й день в фазе восстановления состоит из восьми измерений, включающих анализ 13 единичных переменных (пять из восьми измерений, включающих по две независимые подшкалы каждое):

1. Расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-Р) [12, 13], все визиты.
2. Индекс Бартел в раннем периоде реабилитации [14], все визиты.

3. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [15], все визиты.

4. PSI (индекс скорости обработки информации, шкала интеллекта Векслера для взрослых) [16–19], две подшкалы, все визиты.

5. Словесно-цветовой тест Струпа в версии Виктории [20], две подшкалы, все визиты.

6. Тест запоминания чисел Digit Span (шкала интеллекта Векслера для взрослых) [16], две подшкалы, 30-й день, 90-й день.

7. Тест цветowych дорожек (часть 1 и 2) [21], 30-й день, 90-й день.

8. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [22, 23], две подшкалы, 30-й день, 90-й день.

Группа первых пяти шкал исходов применялась на 10-й день после ЧМТ (т.е. в фазу нейропротекции) отдельно с помощью многомерного направленного тестового подхода, отражающего глобальный статус пациентов в этот ранний момент времени после ЧМТ.

Критериями безопасности были показатели жизненно важных функций (артериальное давление, часто-

Таблица 1. Критерии включения и исключения, которые использовались для отбора пациентов к участию в исследовании CAPTAIN II

Критерии включения	Критерии исключения
<p>Клинический диагноз ЧМТ и оценка состояния по ШКГ 7–12 баллов на момент госпитализации. Выполнялись интубация/седация/фиксация пациента на догоспитальном этапе, если перед их проведением квалифицированный персонал проводил оценку состояния пациента по ШКГ. Изолированная ЧМТ (оценка состояния других участков тела по сокращенной шкале повреждений (AIS) < 2 баллов). КТ (классификация Marshal) от I до VI (от диффузного повреждения до неустраняемого массивного повреждения). Индекс Карновского перед травмой — 100. Если соответствующая информация не была доступна до начала лечения (например, пациент был без сознания или не был доступен продуктивному контакту) и информация не была получена в течение 24 часов после начала лечения, пациент оставался в исследовании. Если никакой информации до начала лечения не было и в течение 24 часов после начала лечения было установлено изменение индекса Карновского, пациент был исключен из исследования и лечение прекращалось. Возраст от 18 до 80 лет. Возможность предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании. По мнению исследователя, пациент способен соблюдать требования протокола на протяжении всего исследования. Возможность начать применение исследуемого препарата в течение 4 часов после травмы</p>	<p>Пациенты с политравмой (оценка состояния других участков тела по сокращенной шкале повреждений (AIS) > 2). Пациенты с повреждением спинного мозга. Наличие в анамнезе внутричерепных вмешательств, а также ишемического или геморрагического инсульта. Наличие таких заболеваний, как рак, гематологические заболевания, патология почек, печени, сердечно-сосудистой системы, психические расстройства, сахарный диабет, инфаркт миокарда или другие известные сердечно-сосудистые заболевания, ревматоидный артрит, эпилепсия, признаки дегенеративных или воспалительных заболеваний нервной системы (например, болезнь Альцгеймера, Паркинсона). Пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом и артериальной гипертензией были включены в исследование, если у них не было признаков вторичного повреждения органов. Пациенты, длительно получающие лечение глюкокортикоидами, блокаторами Ca⁺-каналов, антидепрессантами, антипсихотическими или ноотропными препаратами. Любое неврологическое или неневрологическое состояние, не зависящее от ЧМТ, которое может повлиять на функциональный исход или другие показатели эффективности. Повреждение ведущей (доминирующей) верхней конечности, которое, по мнению исследователя, влияет на когнитивные или другие показатели исхода. Четкие клинические признаки интоксикации, которые, по мнению исследователя, влияют на оценку. Наличие, по мнению исследователя, признаков какой-либо зависимости. Пациенты с проникающей травмой головного мозга</p>

та сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела, масса тела), электрокардиограмма, лабораторные анализы (анализ крови, анализ мочи), неврологическая оценка (психическое состояние, речь, функции черепных нервов, двигательные функции, мышечные рефлексы, чувствительность, произвольные движения), физическая оценка, применение сопутствующей лекарственной терапии и побочные эффекты.

Для получения показателя гетерогенности исследуемой популяции была проведена оценка по Прогностической шкале исходного риска (BPRS), которая представляет собой высоковалидированную и взвешенную прогностическую шкалу [24]. Данная шкала включает критерии, рекомендованные исследовательской группой IMPACT [25], и имеет семь предикторов исхода, полученных до рандомизации: возраст, оценка двигательных функций, классификация данных компьютерной томографии, оценка реакции зрачка, оценка наличия гипоксии, гипотензии и травматического субарахноидального кровоизлияния.

Определение изучаемой популяции

ИТТ-популяция (популяция по назначенному лечению, «intention-to-treat»), в которой проводился анализ эффективности, включала пациентов, которым была назначена по меньшей мере одна доза лекарственного препарата и была проведена по меньшей мере однократная оценка состояния, следующая за исходной оценкой, и оценивался хотя бы один критерий первичной эффективности. Для набора «популяции по протоколу» (РР-популяция) был выполнен анализ чувствительности. РР-популяция включала всех пациентов, которые были подходящими для ИТТ-оценки и у которых не было значительных отклонений от протокола. Популяция оценки безопасности включала всех пациентов, которые получали по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и в последующем хотя бы один раз общались с исследователями.

Статистический анализ

В качестве основного метода анализа применялась непараметрическая оценка эффектов лечения, которая не зависит от типа данных и распределения выборки, чтобы минимизировать нереалистичные предположения о распределении данных, такие как нормальность или однородность отклонений [26]. Многофакторный анализ был проведен с использованием процедуры Weibull [27, 28], многомерного обобщения теста Уилкоксона — Манна — Уитни, который учитывает корреляцию между одномерными тестами Манна — Уитни (MW) для каждого результата, для получения общего среднего значения оценки клинического статуса, которое подходит для проверки различий между группами лечения.

Для контроля множественности ввиду множества временных точек (10, 30, 90-й дни) использовался принцип *a priori* упорядоченных гипотез. В соответствии с Руководством I9 ICH результаты предоставляются в виде значений *P* и измерений величины эф-

фекта с соответствующими доверительными интервалами [29]. Соответствующие критерии для статистики Манна — Уитни: 0,29 (выраженная неполноценность), 0,36 (средняя неполноценность), 0,44 (малая неполноценность), 0,5 (равенство), 0,56 (небольшое превосходство), 0,64 (среднее превосходство) и 0,71 (выраженное превосходство) [30].

Для устранения пропущенных значений в шкале исходов по причине того, что пациенты не могли завершить курс лечения из-за смерти или по причинам, связанным с ЧМТ, была введена оценка наихудшего ранга. Для пропущенных данных, не связанных с ЧМТ и из-за травм в других анатомических областях, была выполнена замена последнего значения перцентилей. Если оно не определялось, шкала результатов оставалась отсутствующей, как определено в протоколе, за исключением умерших пациентов. В случае наличия стабильно низких оценок по ШИГ во время визита 1 и визита 3 (тяжелая инвалидность или хуже), чтобы предотвратить смещение, пропущенные значения при последнем посещении по любой причине, кроме смерти, заменялись на данные, полученные во время последнего наблюдения, а не на последний перцентиль.

Расчет размера выборки

Размер выборки определяли на основе односторонней ошибки типа I, определенной как $\alpha = 0,05$, 90 % статистической мощности, двухэтапной процедуры по Bauer и Kohne [31–33], статистики Манна — Уитни = 0,64 (разница «среднего размера» [34]). Также для определения размера выборки на основе результатов исследований ЧМТ были рассмотрены оцененные корреляции между единичными шкалами результатов, включенными в глобальную статистику, и рекомендации по дополнительным шкалам, представленные наблюдательным советом исследования CAPTAIN [36]. Непараметрические расчеты размера выборки в рамках подхода с множественными результатами были выполнены с использованием утвержденного программного обеспечения Npar 1.0 от idv Data Analysis and Study Planning. В то время как для проведения вышеупомянутых оценок на 30-й и 90-й дни требовалось в общей сложности 127 пациентов, на 10-й день требовалось в общей сложности 140 пациентов, чтобы достичь как минимум 90 % мощности для всех многомерных тестов во все моменты времени.

Результаты

В исследование CAPTAIN II были включены 142 пациента (из 187 пациентов, прошедших скрининговый отбор), которые получили как минимум одну дозу препаратов, применяемых в данном исследовании (рис. 1).

Первичный анализ (ИТТ-популяция) включал 139 случаев, в которых ранее была проведена формальная оценка. Три пациента были исключены из процесса анализа эффективности ввиду отсутствия у них данных в ходе последующего наблюдения. Группы лечения были полностью сопоставимы, о чем свидетельствуют исходные характеристики ИТТ-популяции (табл. 2).

Первичная гипотеза № 1 (многомерный комплекс на 90-й день) — подтверждающий анализ

На 90-й день размер суммарного эффекта для многомерного комплекса находился в пределах малого и среднего превосходства ($MW_{combined} = 0,59$), причем результаты, полученные по всем 13 отдельным шкалам и подшкалам, указывали на превосходство Церебролизина над плацебо. Для многомерного комплекса различие между двумя группами лечения является статистически достоверным ($P_{Wei-Lachin} = 0,0119$, двусторонний; 95% ДИ 0,52–0,66). Кроме того, как показано на рис. 2, шесть шкал исходов независимо друг от друга были статистически достоверными: индекс скорости обработки информации ($P_{Wei-Lachin} = 0,0155$, двусторонний; $MW = 0,62$; 95% ДИ 0,52–0,72), словесно-цветовой тест Струпа

($P_{Wei-Lachin} = 0,0005$, двусторонний; $MW = 0,67$; 95% ДИ 0,57–0,76), тест запоминания чисел в прямом порядке ($P_{Wei-Lachin} = 0,03$, двусторонний; $MW = 0,61$; 95% ДИ 0,51–0,71), тест запоминания чисел в обратном порядке ($P_{Wei-Lachin} = 0,0029$, двусторонний; $MW = 0,65$; 95% ДИ 0,55–0,75), тест цветowych дорожек 1 ($P_{Wei-Lachin} = 0,0235$, двусторонний; $MW = 0,61$; 95% ДИ 0,51–0,71) и сумма баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS ($P_{Wei-Lachin} = 0,0026$, двусторонний; $MW = 0,65$; 95% ДИ 0,55–0,74).

PP-анализ чувствительности многомерного комплекса первичного исхода подтвердил результаты ИТТ-анализа, демонстрируя статистически достоверное превосходство Церебролизина ($P_{Wei-Lachin} = 0,0058$, $MW_{combined} = 0,60$ (95% ДИ 0,53–0,68); рис. 3), с размером эффекта в шесть единичных исходов и отдельной статистической достоверностью.

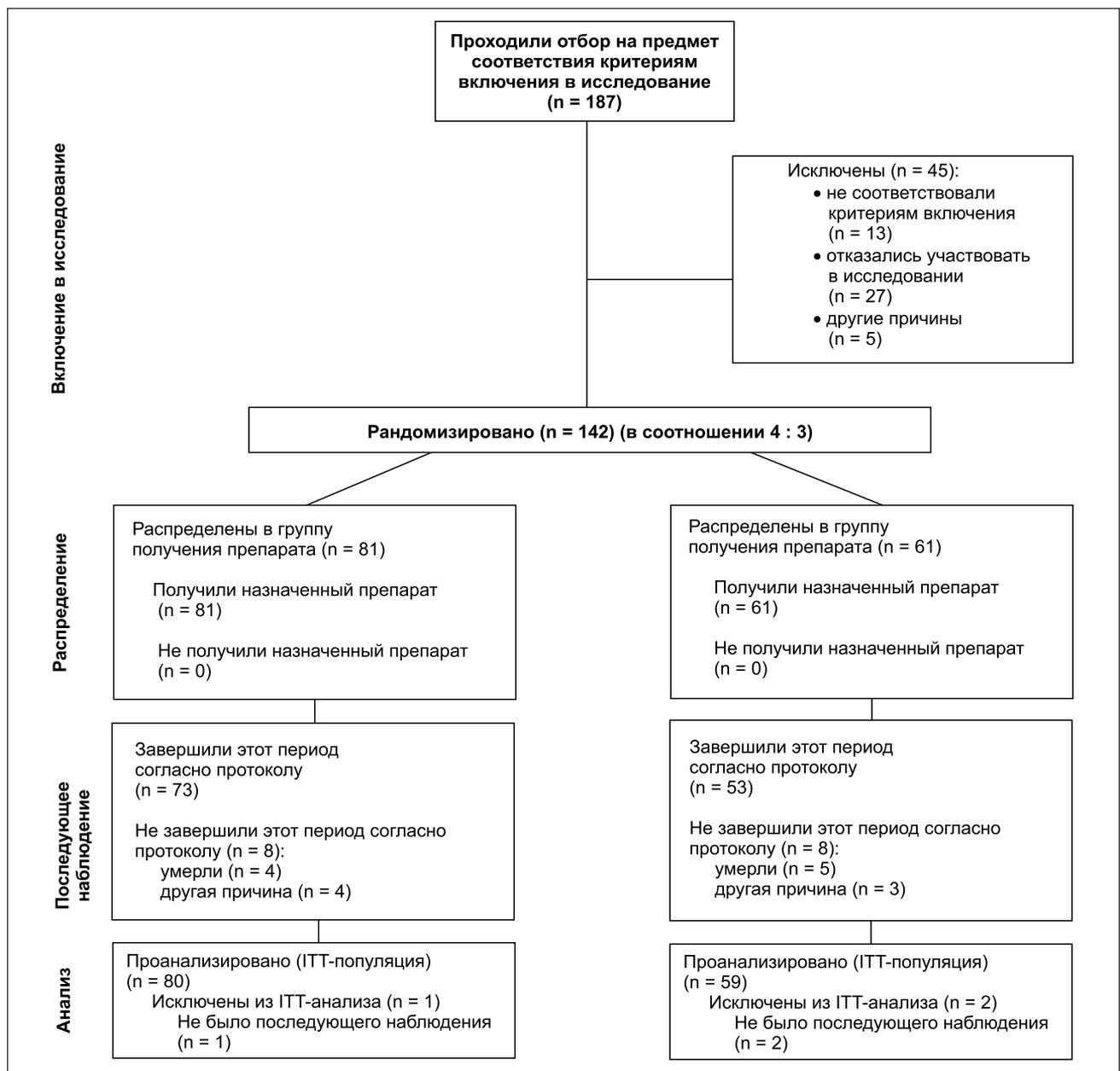


Рисунок 1. Блок-схема пациентов в исследовании CAPTAIN II

Первичная гипотеза № 2 (многомерный комплекс на 30-й день) — подтверждающий анализ

Размер суммарного эффекта для многомерно-го комплекса на 30-й день указывает на небольшое превосходство Церебролизина в ИТТ-популяции ($MW_{combined} = 0,57$) и на более чем небольшое превосходство в РР-популяции, причем превосходство Церебролизина демонстрируется по всем 13 отдельным шкалам и подшкалам. В многомерном комплексе исходов в ИТТ-анализе упущена статистическая достоверность различий между двумя группами лечения ($P_{Wei-Lachin} = 0,0508$, двусторонний; 95% ДИ 0,49–0,65; рис. 4), однако продемонстрирована статистическая достоверность в РР-анализе ($P_{Wei-Lachin} = 0,0236$, двусторонний; 95% ДИ 0,52–0,67; рис. 4).

По четырем отдельным исходам наблюдалось автономное статистически достоверное превосходство Церебролизина (ИТТ-популяция): словесно-цветовой тест Струпа ($P_{Wei-Lachin} = 0,0073$, двусторонний; $MW = 0,63$; 95% ДИ 0,53–0,72), тест запоминания чисел в прямом порядке ($P_{Wei-Lachin} = 0,0304$, двусторонний; $MW = 0,61$; 95% ДИ 0,51–0,71), тест запоминания чисел в обратном

порядке ($P_{Wei-Lachin} = 0,0122$, двусторонний; $MW = 0,63$; 95% ДИ 0,53–0,73) и сумма баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS ($P_{Wei-Lachin} = 0,0263$, двусторонний; $MW = 0,61$; 95% ДИ 0,51–0,70), как показано на рис. 4.

В РР-популяции была продемонстрирована автономная статистическая достоверность по 6 шкалам исходов (рис. 5).

Первичная гипотеза № 3 (многомерный комплекс на 10-й день) — подтверждающий анализ

Поскольку в первичной гипотезе № 2 (30-й день) упущена статистическая достоверность ($P = 0,0508$, ИТТ-популяция), исследователями был интерпретирован результат *a priori* упорядоченной гипотезы № 3 (10-й день). Размер суммарного эффекта для многомерного комплекса на 10-й день находился в пределах контрольных показателей для небольшого и среднего превосходства Церебролизина ($MW = 0,54$), при этом превосходство Церебролизина продемонстрировано по шести из семи отдельных шкал исходов или по подшкалам. Для многомерного комплекса различие между

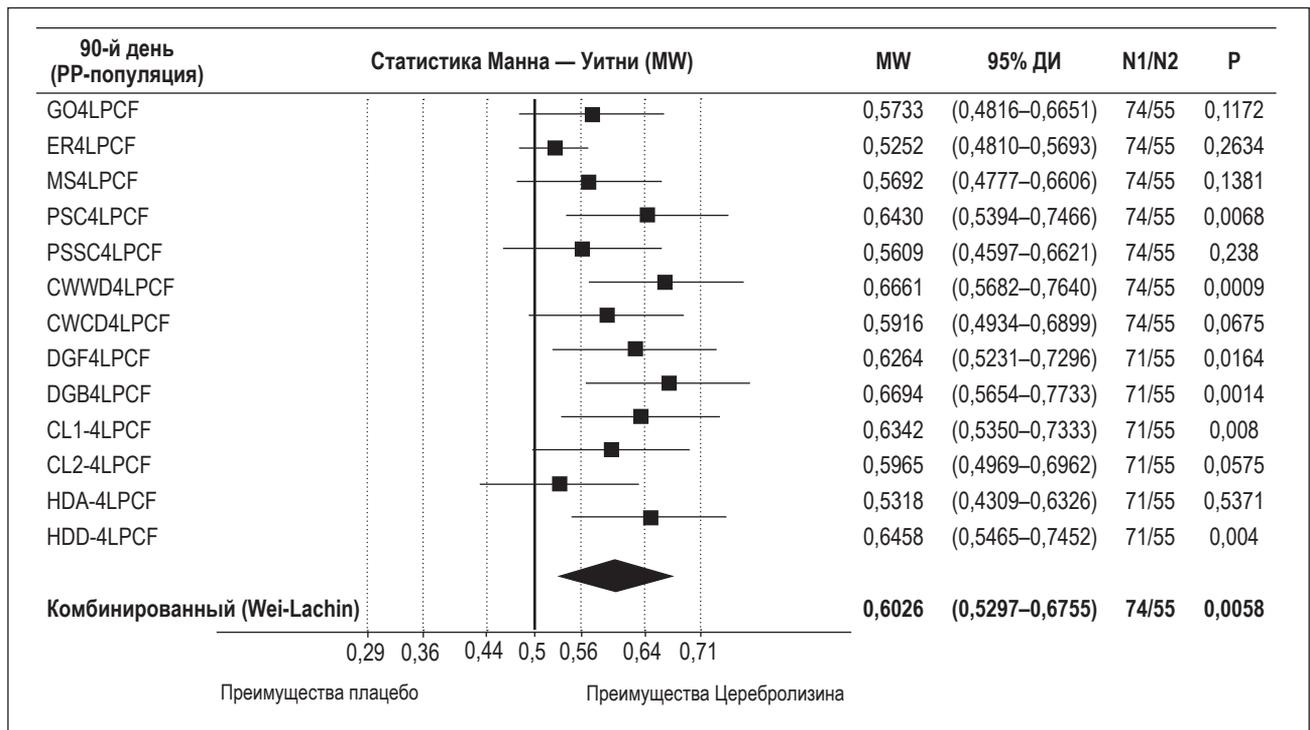


Рисунок 3. Многомерный комплекс исходов на 90-й день (фаза раннего восстановления), процедура Wei-Lachin, РР-популяция

Примечания: N1 — количество пациентов группы активного лечения; N2 — количество пациентов группы плацебо; GO4LPCF — расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-Р); ER4LPCF — индекс Бартел в раннем реабилитационном периоде; MS4LPCF — краткая шкала оценки психического статуса; PSC4LPCF — индекс скорости обработки (PSI) кодирования цифровых символов; PSSC4LPCF — скорость обработки (PSI), поиск символа; CWWD4LPCF — словесный тест Струпа (в версии Виктории); CWCD4LPCF — словесно-цветовой тест Струпа (в версии Виктории); DGF4LPCF — тест на запоминание чисел в прямом порядке; DGB4LPCF — тест на запоминание чисел в обратном порядке; CL1-4LPCF — тест цветовой дорожки 1; CL2-4LPCF — тест цветовой дорожки 2; HDA-4LPCF HADS — суммарная шкала тревоги; HDD-4LPCF HADS — суммарная шкала депрессии; визит № 4 — 90-й день.

двумя группами лечения не было статистически достоверным (ITT-популяция: $P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,22$, двусторонний; 95% ДИ 0,47–0,62; PP-популяция: $P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,13$, двусторонний; 95% ДИ 0,48–0,64).

Безопасность и переносимость

Популяция оценки безопасности включала всех 142 пациентов, получивших лечение (группа плацебо — 61 пациент, группа Церебролизина — 81 пациент; рандомизация в соотношении 3 : 4). Оценка неблагоприятных эффектов проводилась при каждом визите. В целом у 108 пациентов из 142 (76,05 %) было зарегистрировано 319 неблагоприятных событий. По крайней мере 1 неблагоприятный эффект развился у 61 (76,54 %) из 81 пациента группы Церебролизина и у 46 (75,41 %) из 61 пациента группы плацебо. Различия между двумя группами лечения можно легко объяснить случайной вариабельностью ($OR = 1,02$, 95% ДИ 0,84–1,22, $P = 0,88$, популяция оценки безопасности).

Наиболее распространенным неблагоприятным эффектом был лейкоцитоз ($n = 20$) — 13 случаев в группе Церебролизина и 7 случаев в группе плацебо. Статистический тест показывает, что эти различия частоты

лейкоцитоза могут быть легко объяснены случайными колебаниями ($OR = 1,4$, 95% ДИ 0,59–3,29, $P = 0,44$, популяция оценки безопасности). В целом было зарегистрировано 13 серьезных нежелательных явлений, из которых 5 были у 5 пациентов в группе Церебролизина и 8 — у 8 пациентов в группе плацебо ($OR = 0,47$, 95% ДИ 0,16–1,37, $P = 0,17$). Развитие серьезных нежелательных явлений не имело отношения к применению исследуемых препаратов. Всего было девять летальных исходов: 4 в группе Церебролизина и 5 в группе плацебо ($OR = 0,60$, 95% ДИ 0,17–2,15, $P = 0,43$).

Обсуждение

Исследование CAPTAIN II продемонстрировало, что применение Церебролизина у пациентов, перенесших ЧМТ средней и тяжелой степени, улучшает общий исход через 90 дней после ЧМТ по сравнению с плацебо, что подтверждает результаты предыдущего исследования, проведенного в выборке азиатских пациентов [37]. В нашем исследовании использовался многомерный комплекс исходов, состоящий из восьми доменов, которые оценивали общий исход, скорость когнитивных функций, функцию внимания и депрессию. Кроме суммарного эффекта для общего много-

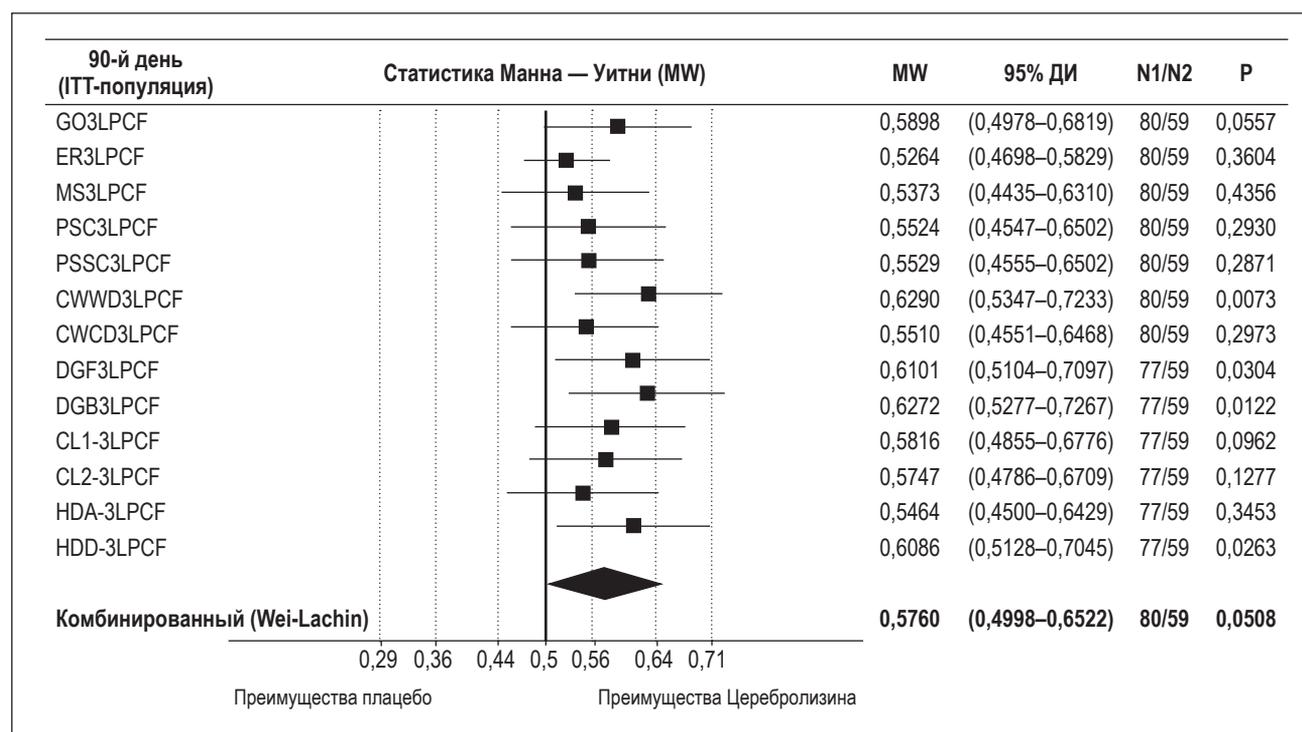


Рисунок 4. Подтверждающий многомерный комплекс исходов на 30-й день (фаза раннего восстановления), процедура Wei-Lachin, ITT-популяция

Примечания: N1 — количество пациентов группы активного лечения; N2 — количество пациентов группы плацебо; GO3LPCF — расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-P); ER3LPCF — индекс Бартел в раннем реабилитационном периоде; MS3LPCF — краткая шкала оценки психического статуса; PSC3LPCF — индекс скорости обработки (PSI) кодирования цифровых символов; PSSC3LPCF — скорость обработки (PSI), поиск символа; CWWD3LPCF — словесный тест Струпа (в версии Виктории); CWCD3LPCF — словесно-цветовой тест Струпа (в версии Виктории); DGF3LPCF — тест на запоминание чисел в прямом порядке; DGB3LPCF — тест на запоминание чисел в обратном порядке; CL1-3LPCF — тест цветных дорожек 1; CL2-3LPCF — тест цветных дорожек 2; HDA-3LPCF HADS — суммарная шкала тревоги; HDD-3LPCF HADS — суммарная шкала депрессии; визит № 3 — 30-й день.

мерного комплекса, продемонстрировавшего преимущество Церебролизина перед плацебо, был установлен статистически достоверный положительный эффект по шести индивидуальным шкалам исходов через 90 дней после начала исследования.

Путь, который привел к появлению гипотезы о том, что Церебролизин может улучшать восстановление после повреждения головного мозга в результате ЧМТ, и разработка дизайна клинического исследования начались в 2003 году, когда в небольших исследованиях было продемонстрировано положительное влияние Церебролизина на когнитивные функции, клинический исход и показатели ЭЭГ у пациентов после ЧМТ [38–40]. В разных ретроспективных когортных исследованиях [7, 41] было выдвинуто предположение о потенциальном положительном эффекте Церебролизина. Большое когортное исследование 2015 года, в котором приняли участие 615 пациентов с ЧМТ, продемонстрировало лучшие показатели по ШИГ и модифицированной шкале Ранкина у пациентов, получавших Церебролизин, по сравнению с контрольной группой через 10 дней после ЧМТ легкой степени и через 10 и 30 дней при ЧМТ средней или тяжелой степени [42].

В моделях на крысах с ЧМТ был показан возможный благоприятный потенциал Церебролизина в улучшении когнитивных функций за счет снижения уровня белка-предшественника амилоида, астроглиоза и стимулирования нейрогенеза в зубчатой извилине [43]. Кроме того, Церебролизин может уменьшать функциональный дефицит, проницаемость гематоэнцефалического барьера и повреждение головного мозга после ЧМТ у крыс [44]. Исследования на животных также помогли получить знания о соотношении «доза — ответ», что позволило сделать вывод о возможном потенциале мультимодального биологического препарата при ЧМТ легкой степени [45] и что впоследствии было подтверждено в клиническом исследовании [11]. Также эти экспериментальные исследования дали возможность изучить новые аспекты введения и доставки лекарственного средства, такие как применение наночастиц полилактида-когликолида [46].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2016 году, впервые были представлены ингибитор синтазы оксида азота, статины, N-ацетилцистеин, энзогенол и Церебролизин в качестве нейропротективных средств для улучшения функциональных исходов после ЧМТ

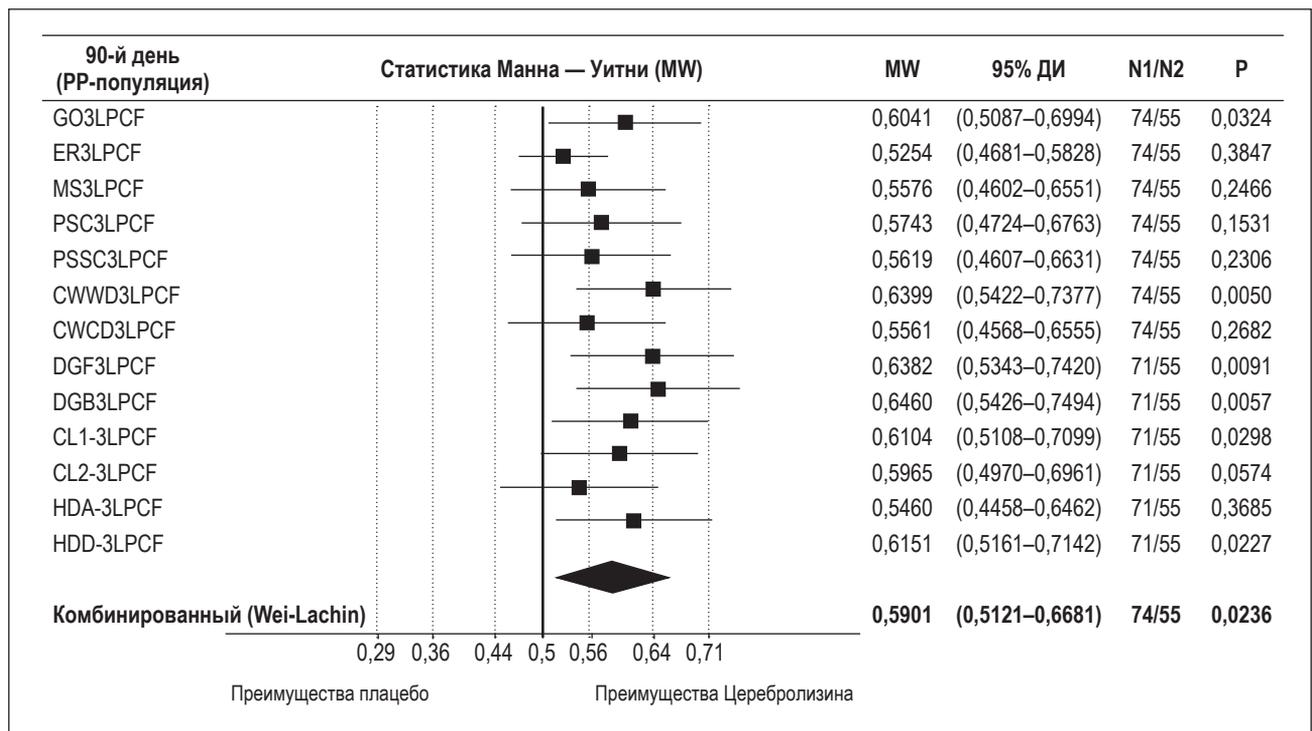


Рисунок 5. Многомерный комплекс исходов на 30-й день (фаза раннего восстановления), процедура Wei-Lachin, PP-популяция

Примечания: N1 — количество пациентов группы активного лечения; N2 — количество пациентов группы плацебо; GO3LPCF — расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-P); ER3LPCF — индекс Бартел в раннем реабилитационном периоде; MS3LPCF — краткая шкала оценки психического статуса; PSC3LPCF — индекс скорости обработки (PSI) кодирования цифровых символов; PSSC3LPCF — скорость обработки (PSI), поиск символа; CWWD3LPCF — словесный тест Струпа (в версии Виктории); CWCD3LPCF — словесно-цветовой тест Струпа (в версии Виктории); DGF3LPCF — тест на запоминание чисел в прямом порядке; DGB3LPCF — тест на запоминание чисел в обратном порядке; CL1-4LPCF — тест цветных дорожек 1; CL2-3LPCF — тест цветных дорожек 2; HDA-3LPCF HADS — суммарная шкала тревоги; HDD-3LPCF HADS — суммарная шкала депрессии; визит № 3 — 30-й день.

[47]. Два года спустя El Sayed и соавт. опубликовали метаанализ Церебролизина, цитиколина и пирацетама, который показал достоверное превосходство первого: было отмечено когнитивное улучшение и увеличение баллов по ШКГ в три раза [48]. В метаанализе 2018 года, в котором рассматривался только Церебролизин, сделан вывод, что этот препарат улучшает функциональные исходы, оцениваемые по ШКГ и модифицированной шкале Ранкина, у пациентов после ЧМТ, но подчеркивается ограничение имеющихся доказательств: выраженное влияние когортных исследований и отсутствие клинических испытаний [10].

В то время, когда был опубликован протокол исследования CAPTAIN I [36], клинические исследования имели критические стратегические недостатки в методологическом подходе, что подчеркивала Международная миссия по прогнозированию и анализу клинических исследований (IMPACT) при ЧМТ [5]. Что наиболее важно, терапевтические парадигмы фокусировались исключительно на супрессивных нейропротекторных препаратах, вместо того чтобы изучать пути неврологического восстановления. Целью серии исследований CAPTAIN было устранение этих недостатков путем исследования мультимодального нейропротективного и нейрорегенеративного препарата с использованием многомерного комплексного подхода.

Как комплексный биологический агент с уникальными фармакологическими свойствами, Церебролизин обладает поистине мультимодальным механизмом действия, который отражает эндогенные защитные реакции в головном мозге, обеспечивая некоррелированный переход от процессов немедленной нейропротекции, которые ограничивают повреждения, к глубокому и длительному нейровосстановлению, с обеспечением процессов нейротрофичности, нейропластичности и нейрогенеза [49].

Исследования CAPTAIN были первыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых использовалась настоящая многомерная оценка исхода ЧМТ на основе полных шкал исходов [37]. После тщательного рассмотрения нескольких доступных статистических методов для сравнения двух групп по более чем одному результату [27, 35, 50–55], следуя современным рекомендациям [25, 56, 67], мы выбрали надежный, непараметрический, корреляционно-чувствительный многомерный подход для оценки и классификации результатов, основанный на процедуре объединения Wei-Lachin, которая является обобщением известного теста Уилкоксона — Манна — Уитни. Первым исследованием, проводившимся по такому принципу, было исследование CAPTAIN I, в котором предполагались положительные эффекты Церебролизина при ЧМТ средней и тяжелой степени, что подчеркивает необходимость повторения этих результатов на более крупной выборке [37].

При отличной исходной сопоставимости между группами (средний возраст — 47,4 года, средний балл

по ШКГ при поступлении — 10,4 и средний прогнозный показатель исходного риска — 2,6) результаты исследования CAPTAIN II подтверждают положительные эффекты и безопасность Церебролизина, полученные в первом исследовании данной серии [37]. В то время как в предыдущих исследованиях для оценки глобального функционального статуса использовалась шкала функциональной независимости (FIM) [8], ШИГ и модифицированная шкала Ранкина [10], а для оценки когнитивных функций использовалась только краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [11], наш комплекс из восьми полных шкал исходов позволяет получить гораздо более методичное и всестороннее представление о глобальном статусе пациентов после ЧМТ, а также провести более точную количественную оценку потенциальных эффектов исследуемого препарата.

Используя расширенную версию ШИГ, мы с более высокой чувствительностью можем выявить минимальные, но значимые изменения исходов без потери достоверности [57]. Дополняет комплекс показатель индекса Бартел в раннем периоде реабилитации, представляя функциональные аспекты, которые помогут легко дифференцировать пациентов на различных этапах реабилитации [58]. Пять шкал в исследовании CAPTAIN II, которые используются для оценки когнитивных нарушений, очень важны для нескольких различных когнитивных доменов, таких как центральная скорость обработки информации [17], избирательное внимание [20], рабочая память [16] или процесс контроля внимания [21].

Несмотря на статистическую достоверность в первой первичной конечной точке (90-й день), эффекты препарата не достигли статистической достоверности в очень ранней фазе нейропротекции (10-й день). Потенциальным объяснением этого факта является то, что некоторые нейропсихологические шкалы имеют пониженную чувствительность в острой фазе ЧМТ [59], а другие высокочувствительные нейропсихологические шкалы применялись только на 30-й и 90-й дни. Более того, на состояние пациента в высокодинамичной ранней фазе после травмы могут влиять несколько дополнительных факторов, которые повышают общую гетерогенность на 10-й день.

Наиболее важный эффект Церебролизина наблюдался в первой первичной конечной точке исследования (90-й день). Вместе со всеми шкалами, демонстрирующими превосходство препарата и статистически достоверное различие между группами, результат подтверждает его способность улучшать нейровосстановление, стимулируя естественные эндогенные процессы в мозге, такие как нейрогенез и нейропластичность. Более того, автономное статистически достоверное превосходство препарата по шести шкалам исходов объединилось с эффектом в диапазоне «от малого до среднего», полученным в тестах скорости кодирования цифровых символов, запоминания чисел в прямом порядке, тесте цветных дорожек I, и с эффектом в диапазоне «от среднего до большого», полученным в сло-

весно-цветовом тесте Струпа, тесте запоминания чисел в обратном порядке и по суммарной шкале депрессии HADS.

Важно отметить, что в этом исследовании оценивались такие исходы, как производительность и эмоциональное состояние. Этот подход в будущем может быть дополнен субъективной оценкой качества жизни с помощью таких инструментов, как QOLIBRI [60–62], чтобы облегчить оценку эффективности лечения с точки зрения пациента.

Основными ограничениями этого исследования являются его моноцентричный дизайн и преобладание среди участников лиц мужского пола, что в случаях с ЧМТ является ожидаемым. Результаты исследования должны оцениваться в совокупности с данными, имеющимися в литературе, для того чтобы улучшить общий уровень понимания терапевтических возможностей для пациентов с ЧМТ.

Выводы

С учетом современных горизонтов фармакологического вмешательства у пациентов после ЧМТ средней или тяжелой степени последние клинические исследования продолжают фокусироваться на парадигмах супрессивной, нейропротективной терапии, основанной на препаратах с мономодальными механизмами действия [56, 63–65]. Исследование CAPTAIN II, как и соответствующие литературные данные, подтверждает преимущества Церебролизина при ЧМТ средней или тяжелой степени, объединяя аргументы в пользу применения мультимодальных препаратов и многомерного подхода в клинических исследованиях.

Список литературы

1. Prins M., Greco T., Alexander D., Giza C.C. *The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. Dis. Model. Mech.* 2013. 6. 1307-1315. <https://doi.org/10.1242/dmm.011585>
2. Thurman D., Guerrero J. *Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. JAMA.* 1999. 282. 954-957. <https://doi.org/10.1001/jama.282.10.954>
3. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. Neurosurgery.* 2017. 80. 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
4. Maas A.I.R., Roozenbeek B., Manley G.T. *Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. Neurotherapeutics.* 2010. 7. 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.022>
5. Maas A.I.R., Murray G.D., Roozenbeek B., Lingsma H.F., Bucher I., McHugh G., Weir J., Lu J., Steyerberg E.W. *International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) Study Group Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. Lancet Neurol.* 2013. 12. 1200-1210. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70234-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70234-5)
6. Maas A.I.R., Stocchetti N., Bullock R. *Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol.* 2008. 7. 728-741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
7. Wong G.K.C., Zhu X.L., Poon W.S. *Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study. Acta Neurochir.* 2005. Suppl. 95. 59-60.
8. Onose G., Mureanu D.F., Ciurea A.V., Daia Chendreanu C., Mihaescu A.S., Mardare D.C., Andone I., Spanu A., Popescu C., Dumitrescu A., Popescu M., Grigorean V., Ungur B., Marinescu F., Colibbeanu I., Onose L., Haras M., Sandu A., Spiricu T. *Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. J. Med. Life.* 2009. 2. 350360.
9. Muresanu D. *Neurotrophic factors. Libripress, Faringdon,* 2003.
10. Ghaffarpasand F., Torabi S., Rasti A., Niakan M.H., Aghabaklou S., Pakzad F., Beheshtian M.S., Tabrizi R. *Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. 15. 127-135. <https://doi.org/10.2147/NDT.S186865>
11. Chen C.-C., Wei S.-T., Tsaia S.-C., Chen X.X., Cho D.Y. *Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients. double-blind, placebo-controlled, randomized study. Br. J. Neurosurg.* 2013. 27. 803-807. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.793287>
12. Wilson J.T.L., Pettigrew L.E., Teasdale G.M. *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale. guidelines for their use. J. Neurotrauma.* 1998. 15. 573585. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>
13. Jennett B., Snoek J., Bond M.R., Brooks N. *Disability after severe head injury. observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1981. 44. 285-293.
14. Mahoney F.I., Barthel D.W. *Functional evaluation: the BARTHEL index. Md. State Med. J.* 1965. 14. 61-65.
15. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. *Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res.* 1975. 12. 189-198.
16. Wechsler D.W. *Adult Intelligence Scale (WAIS-ffl).*
17. Donders J., Warschausky S. *WISC-III factor index score patterns after traumatic head injury in children. Child Neuropsychology.* 1997. 3. 71-78. <https://doi.org/10.1080/09297049708401369>
18. Hawkins K.A. *Indicators of brain dysfunction derived from graphic representations of the WAIS-In/WMS-III technical manual clinical samples data. a preliminary approach to clinical utility. Clin. Neuropsychol.* 1998. 12. 535-551. <https://doi.org/10.1076/clin.12.4.535.7236>
19. Martin T.A., Donders J., Thompson E. *Potential of and problems with new measures of psychometric intelligence after traumatic brain injury. Rehabilitation. Psychology.* 2000. 45. 402-408. <https://doi.org/10.1037/0090-5550.45.4.402>
20. Lee T.M., Chan C.C. *Stroop interference in Chinese and English. J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2000. 22. 465-471. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200008\)22.4:1-0;FT465](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200008)22.4:1-0;FT465)
21. D'Elia L.F., Satz P., Uchiyama C.L., White T. *Color trails test. professional manual. O Taesa, Psychological Assessment Resources,* 1996.
22. Zigmond A.S., Snaith R.P. *The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand.* 1983. 67. 361-370.
23. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. *The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. J. Psychosom. Res.* 2002. 52. 69-77.
24. Hukkelhoven C.W.P.M., Steyerberg E.W., Habbema J.D.F. et al. *Predicting outcome after traumatic brain injury: development*

- and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J. Neurotrauma*. 2005. 22. 1025-1039. <https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.1025>
25. Maas A.I.R., Steyerberg E.W., Marmarou A., McHugh G., Lingsma H.F., Butcher I., Lu J., Weir J., Roozenbeek B., Murray G.D. *IMPACT recommendations for improving the design and analysis of clinical trials in moderate to severe traumatic brain injury*. *Neurotherapeutics*. 2010. 7. 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.020>
26. LaVange L.M., Durham T.A., Koch G.G. *Randomization-based nonparametric methods for the analysis of multicentre trials*. *Stat. Methods Med. Res.* 2005. 14. 281-301. <https://doi.org/10.1191/0962280205sm3970a>
27. Lachin J.M. *Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations*. *Stat. Med.* 1992. 11. 1151-1170.
28. Wei L.J., Lachin J.M. *Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations*. *J. Am. Stat. Assoc.* 1984. 79. 653-661. <https://doi.org/10.1080/01621459.1984.10478093>
29. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. *The Mann-Whitney statistic continuous use and discovery*. *Stat. Med.* 2006.
30. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. *Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome*. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 1988. 4. 637-642.
31. Bauer P., Kohne K. *Evaluation of experiments with adaptive interim analyses*. *Biometrics*. 1994. 50. 1029-1041.
32. Bretz F., Koenig F., Brannath W., Glimm E., Posch M. *Adaptive designs for confirmatory clinical trials*. *Stat. Med.* 2009. 28. 1181-1217. <https://doi.org/10.1002/sim.3538>
33. Bauer P., Kieser M. *Combining different phases in the development of medical treatments within a single trial*. *Stat. Med.* 1999. 18. 1833-1848.
34. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ, 1988.
35. Bagiella E., Novack T.A., Ansel B., Diaz-Arrastia R., Dikmen S., Hart T., Temkin N. *Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the traumatic brain injury clinical trials network*. *J. Head Trauma Rehabil.* 2010. 25. 375-382. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181d27fe3>
36. Poon W., Vos P., Muresanu D., Vester J., von Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M., Matula C. *Cerebrolysin Asian Pacific trial in acute brain injury and neurorecovery: design and methods*. *J. Neurotrauma*. 2015. 32. 571-580. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3558>
37. Poon W., Matula C., Vos P.E., Muresanu D.F., Steinbuchel N., Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strilciuc S., Vester J.C. *Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neurorecovery. CAPTAIN I-a randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial*. *Neurol. Sci.* 2019. 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04053-5>
38. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A., Figueroa J., Varela M., Arias D., Corzo L., Zas R., Lombardi V., Fernandez-Novoa L., Pichel V., Cacabelos R., Windisch M., Alexandre M., Moessler H. *Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003. 18. 271-278. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000085765.24936.9a>
39. Alvarez X.A., Sampedro C., Figueroa J. et al. *Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury*. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2008. 115. 683-692. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0024-9>
40. Iznak E.V., Iznak A.F., Pankratova E.A. et al. *Electrophysiological correlates of efficacy of nootropic drugs in the treatment of consequences of traumatic brain injury in adolescents*. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2010. 110. 27-32.
41. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. *Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: a historical cohort study*. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. 152. 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
42. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. et al. *A retrospective, multicenter cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury*. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2015. 14. 587-599.
43. Zhang Y., Chopp M., Zhang Z.G. et al. *Cerebrolysin reduces astrogliosis and axonal injury and enhances neurogenesis in rats after closed head injury*. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2019. 33. 15-26. <https://doi.org/10.1177/1545968318809916>
44. Sharma H.S., Zimmermann-Meinzingen S., Johanson C.E. *Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. 1199. 125-137. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05329.x>
45. Zhang Y., Chopp M., Gang Zhang Z., Zhang Y., Zhang L., Lu M., Zhang T., Winter S., Brandstatter H., Mahmood A., Xiong Y. *Prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study of Cerebrolysin dose-response effects on long-term functional outcomes in a rat model of mild traumatic brain injury*. *J. Neurosurg.* 2018. 129. 1295-1304. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS171007>
46. Ruozi B., Belletti D., Sharma H.S., Sharma A., Muresanu D.F., Mossler H., Forni F., Vandelli M.A., Tosi G. *PLGA nanoparticles loaded Cerebrolysin: studies on their preparation and investigation of the effect of storage and serum stability with reference to traumatic brain injury*. *Mol. Neurobiol.* 2015. 52. 899-912. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9235-x>
47. Gruenbaum S.E., Zlotnik A., Gruenbaum B.F., Hersey D., Bilotta F. *Pharmacologic neuroprotection for functional outcomes after traumatic brain injury: a systematic review of the clinical literature*. *CNS Drugs*. 2016. 30. 791-806. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0355-2>
48. El Sayed I., Zaki A., Fayed A.M. et al. *A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury*. *Neurosurg. Rev.* 2018. 41. 427-438. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0775-y>
49. Muresanu D.F. *Neuroplasticity and neurorecovery*. *Stroke*. 2009. 37-49. <https://doi.org/10.1159/000210271>
50. Bagiella E. *Clinical trials in rehabilitation. single or multiple outcomes?* *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009. 90. S17-S21. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.08.133>
51. Temkin N.R., Anderson G.D., Winn H.R., Ellenbogen R.G., Britz G.W., Schuster J., Lucas T., Newell D.W., Mansfield P.N., Machamer J.E., Barber J., Dikmen S.S. *Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial*. *Lancet Neurol.* 2007. 6. 29-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70630-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70630-5)
52. Dimitrenko A., Tamhane A.C., Bretz F. *Multiple testing problems in pharmaceutical statistics*. Chapman & Hall. 2010.
53. O'Brien P.C. *Procedures for comparing samples with multiple endpoints*. *Biometrics*. 1984. 40. 1079-1087.

54. Lu M., Tilley B.C. NINDS t-PA Stroke Trial Study Group. Use of odds ratio or relative risk to measure a treatment effect in clinical trials with multiple correlated binary outcomes: data from the NINDS t-PA stroke trial. *Stat. Med.* 2001. 20. 1891-1901. <https://doi.org/10.1002/sim.841>
55. Huang P., Woolson R.F., O'Brien P.C. A rank-based sample size method for multiple outcomes in clinical trials. *Stat. Med.* 2008. 27. 3084-3104. <https://doi.org/10.1002/sim.3182>
56. Farzanegan G.R., Derakhshan N., Khalili H., Ghaffarpasand F., Paydar S. Effects of atorvastatin on brain contusion volume and functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury; a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Neurosci.* 2017. 44. 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.010>
57. Weir J., Steyerberg E.W., Butcher I., Lu J., Lingsma H.F., McHugh G., Roozenbeek B., Maas A.I., Murray G.D. Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale? *J. Neurotrauma.* 2012. 29. 53-58. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2137>
58. Rollnik J.D. The Early Rehabilitation Barthel Index (ERBI). *Rehabilitation (Stuttg.)*. 2011. 50. 408-411. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273728>
59. Prince C., Bruhns M.E. Evaluation and treatment of mild traumatic brain injury: the role of neuropsychology. *Brain Sci.* 2017. 7. <https://doi.org/10.3390/brainsci7080105>
60. Truelle J.-L., Koskinen S., Hawthorne G., Sarajuuri J., Formisano R., von Wild K., Neugebauer E., Wilson L., Gibbons H., Powell J., Bullinger M., Hofer S., Maas A., Zinay G., von Steinbuechel N., Qolibri Task Force. Quality of life after traumatic brain injury: the clinical use of the QOLIBRI, a novel disease-specific instrument. *Brain Inj.* 2010. 24. 1272-1291. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.506865>
61. von Steinbuechel N., Wilson L., Gibbons H. et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J. Neurotrauma.* 2010. 27. 1157-1165. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1077>
62. von Steinbuechel N., Wilson L., Gibbons H. et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale development and metric properties. *J. Neurotrauma.* 2010. 27. 1167-1185. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1076>
63. Skolnick B.E., Maas A.I.R., Narayan R.K. Steering Committee SYNAPSE. Progesterone in traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2015. 372. 1767. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1503138>
64. Dorer C.L., Manktelow A.E., Allanson J., Sahakian B.J., Pickard J.D., Bateman A., Menon D.K., Stamatakis E.A. Methylphenidate-mediated motor control network enhancement in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2018. 32. 1040-1049. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1469166>
65. Ghalaenovi H., Fattahi A., Koohepayezadeh J., Khodadost M., Fatahi N., Taheri M., Azimi A., Rohani S., Rahatlou H. The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. *Brain Inj.* 2018. 32. 1050-1055. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1476733>

Вперше опубліковано в «Neurol. Sci». 2020.
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y> ■

Dafin F. Muresanu^{1,2}, Stefan Florian^{1,2}, Volker Hömberg³, Christian Matula⁴, Nicole von Steinbüchel⁵, Pieter E. Vos⁶, Klaus von Wild⁷, Codruta Birle^{1,2}, Ioana Muresanu^{1,2}, Dana Slavoaca^{1,2}, Olivia Verisezan Rosu^{1,2}, Stefan Strliciu², Johannes Vester⁸

¹Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu", University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁴Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany

⁶Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, Netherlands

⁷Medical Faculty, Westphalia Wilhelm's University, Munster, Germany

⁸Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Ефективність та безпечність застосування Церебролізину для нейровідновлення після черепно-мозкової травми середнього та тяжкого ступеня: результати дослідження CAPTAIN II

Резюме. Актуальність. Метою цього дослідження була оцінка ефективності та безпеки Церебролізину, який застосовували як доповнення до стандартних протоколів лікування пацієнтів після черепно-мозкової травми (ЧМТ) середнього та тяжкого ступеня. Дослідження було розроблено для вивчення клінічних ефектів Церебролізину в гострій (нейропротективній) стадії і на етапах раннього і довгострокового відновлення в рамках стратегії нейровідновлення. **Матеріали та методи.** Було проведено одноцентрове проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази IIIb/IV. Для участі в ньому відбиралися пацієнти, стан яких за шкалою коми Глазго (ШКГ) оцінювався в 7–12 балів. На додаток до стандартного протоколу лікування вони отримували досліджуваний лікарський засіб (Церебролізін або фізіологічний розчин 50 мл/добу протягом 10 днів, а потім ще два додаткових курси лікування цими ж засобами в дозі 10 мл/до-

бу протягом 10 днів). Критерії ефективності ми оцінювали на 10, 30 і 90-й день після ЧМТ відповідно до принципу *a priori* упорядкованих гіпотез за допомогою багатовимірного спрямованого тесту, що відображає глобальний статус пацієнтів після ЧМТ. **Результати.** У дослідження були включені 142 пацієнти, із них у 139 проводилася формальна оцінка стану (середній вік — 47,4 року, середній бал за ШКГ при надходженні — 10,4 і середній прогностичний показник вихідного ризику — 2,6). Первинна кінцева точка, багатовимірний комплекс із 13 шкал результатів, продемонструвала ефект «від малого до середнього» на користь Церебролізину, який був статистично вірогідним на 90-й день ($MW_{\text{combined}} = 0,59$, 95% ДІ 0,52–0,66, $P = 0,0119$). Показники безпеки та переносимості можна було порівняти між групами лікування. **Висновки.** Наше дослідження підтверджує попередні позитивні ефекти мультимодального біологічного препарату Церебролізін від-

носно його впливу на загальний результат ЧМТ середнього та тяжкого ступеня, який оцінюється із застосуванням багатовимірного підходу. Щоб поліпшити розуміння терапевтичних можливостей для пацієнтів із ЧМТ, результати дослідження потрібно оцінювати і узагальнювати в поєднанні з наявними даними літератури. З цього широкомасштабного обсервацій-

ного дослідження можна отримати користь для широко застосовуваного фармакологічного препарату — позначити рамки його використання і встановити порівняльну ефективність у реальних клінічних умовах.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; церебролізин; багатовимірний підхід; об'єднання Wei-Lachin

Dafin F. Muresanu^{1, 2}, Stefan Florian^{1, 2}, Volker Hömberg³, Christian Matula⁴, Nicole von Steinbüchel⁵, Pieter E. Vos⁶, Klaus von Wild⁷, Codruta Birle^{1, 2}, Ioana Muresanu^{1, 2}, Dana Slavoaca^{1, 2}, Olivia Verisezan Rosu^{1, 2}, Stefan Strilciuc², Johannes Vester⁸

¹Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu", University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁴Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁵Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Gottingen, Gottingen, Germany

⁶Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, Netherlands

⁷Medical Faculty, Westphalia Wilhelm's University, Munster, Germany

⁸Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Efficacy and safety of Cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial

Abstract. Background. The objective of this trial was to evaluate the efficacy and safety of Cerebrolysin in treating patients after moderate to severe traumatic brain injury (TBI) as an adjunct to standard care protocols. The trial was designed to investigate the clinical effects of Cerebrolysin in the acute (neuroprotective) stage and during early and long-term recovery as part of a neurorestorative strategy. **Materials and methods.** The study was a phase IIIb/IV single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eligible patients with a Glasgow Coma Score between 7 and 12 received study medication (50 ml of Cerebrolysin or physiological saline solution per day for 10 days, followed by two additional treatment cycles with 10 ml per day for 10 days) in addition to standard care. We tested ensembles of efficacy criteria for 10, 30, and 90 days after TBI with a priori ordered hypotheses using a multivariate, directional test, to reflect the global status of patients after TBI. **Results.** The study enrolled 142 patients, of which 139 underwent formal analysis (mean age = 47.4,

mean admission Glasgow Coma Score = 10.4, and mean Baseline Prognostic Risk Score = 2.6). The primary endpoint, a multidimensional ensemble of 13 outcome scales, indicated a "small-to-medium"-sized effect in favor of Cerebrolysin, statistically significant at day 90 ($MW_{\text{combined}} = 0.59$, 95% confidence interval 0.52 to 0.66, $P = 0.0119$). Safety and tolerability observations were comparable between treatment groups. **Conclusions.** Our trial confirms previous beneficial effects of the multimodal, biological agent Cerebrolysin for overall outcome after moderate to severe TBI, as measured by a multidimensional approach. Study findings must be appraised and aggregated in conjunction with existing literature, as to improve the overall level of insight regarding therapeutic options for TBI patients. The widely used pharmacologic intervention may benefit from a large-scale observational study to map its use and to establish comparative effectiveness in real-world clinical settings.

Keywords: traumatic brain injury; Cerebrolysin; multidimensional approach; Wei-Lachin pooling