

Johannes C. Vester¹, Anca D. Buzoianu², Stefan I. Florian³, Volker Hömberg⁴, Se-Hyuk Kim⁵, Tatia M.C. Lee⁶, Christian Matula⁷, Wai Sang Poon⁸, Dorel Sandesc⁹, Nicole von Steinbüchel¹⁰, Stefan Strliciu^{3, 11}, Pieter E. Vos¹², Klaus von Wild¹³, Dafin Muresanu^{3, 11}

Церебролізін після черепно-мозкової травми середнього і тяжкого ступеня: проспективний метааналіз серії досліджень CAPTAIN

Резюме. Актуальність. У даному проспективному метааналізі узагальнені результати серії досліджень CAPTAIN з оцінки ефектів Церебролізіну, що призначався на додаток до стандартної терапії, у випадку черепно-мозкової травми (ЧМТ) середнього і тяжкого ступеня. **Матеріали та методи.** Дослідження включало дві фази IIIb/IV проспективних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Пацієнти, які були відібрані для участі в дослідженні й мали за шкалою коми Глазго (ШКГ) показник від 6 до 12, на додаток до стандартної терапії отримували досліджуваний препарат (50 мл Церебролізіну або фізіологічного сольового розчину на добу протягом десяти днів, а потім два додаткових цикли лікування по 10 мл на добу протягом 10 днів). Метааналіз включав первинні критерії ефективності на 90, 30 й 10-ту добу після ЧМТ з апіорі упорядкованими гіпотезами на основі багатоваріантних, спрямованих тестів. **Результати.** Метааналіз включав 185 пацієнтів (середній показник за ШКГ = 10,3, середній вік = 45,3 і середній показник прогнозного ризику = 2,8). Первинна кінцева точка, багатовимірний ансамбль результатів оцінки за функціональними й нейропсихологічними шкалами, вказував на ефект «від малого до середнього» на користь Церебролізіну, статистично вірогідний на 30-й і 90-й день (30-й день: $MW_{combined} = 0,60$; 95% ДІ від 0,52 до 0,66; $p = 0,0156$; $SMD = 0,31$; $OR = 1,69$; 90-й день: $MW_{combined} = 0,60$; 95% ДІ від 0,52 до 0,68, $p = 0,0146$; $SMD = 0,34$; $OR = 1,77$). Обидві групи продемонстрували порівнянні профілі безпеки й переносимості. **Обговорення.** Метааналіз досліджень CAPTAIN підтверджує безпеку й ефективність Церебролізіну після середньої і тяжкої ЧМТ, відкриваючи новий горизонт щодо нейровідновлення. Слід розглянути питання про включення Церебролізіну в існуючі рекомендації після ретельного перегляду міжнародних критеріїв.

Ключові слова: травматичне ураження головного мозку середнього або тяжкого ступеня; Церебролізін

¹Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

²Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁵Department of Neurosurgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea

⁶State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, the University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁷Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁸Division of Neurosurgery, Prince of Wales Hospital, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁹Department of Anesthesia and Intensive Care, "V. Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

¹⁰Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany

¹¹RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Cluj, Romania

¹²Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, The Netherlands

¹³Medical Faculty, Westphalia Wilhelm's University, Münster, Germany

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є значною проблемою охорони здоров'я, що призводить до смерті, погіршення стану й постійної втрати працездатності у великої кількості пацієнтів у всьому світі. ЧМТ вимагає тривалого лікування, що покладає високі економічні витрати на систему охорони здоров'я. Тільки в США щороку реєструється понад 2,5 мільйона звернень до відділу невідкладної допомоги, пов'язаних із ЧМТ. Пацієнти з нейротравмою стають пацієнтами з хронічними захворюваннями, і їх проблеми зі здоров'ям виходять далеко за межі первинної травми [1]. Орієнтовні витрати на пацієнта з ЧМТ протягом усього життя становлять приблизно 76,5 млрд доларів США (у 2010 р.) [2].

За останні 5 десятиліть спостерігаються значні досягнення та впровадження перспективних підходів в стратегіях періопераційного ведення пацієнтів із черепно-мозковою травмою, що відображається в намаганнях уникнути або мінімізувати ускладнення, які загрожують життю, використовуючи національні й міжнародні рекомендації, засновані на фактичних даних з питань невідкладної допомоги й нейрореабілітації [3]. Відносно новою є концепція так званої внутрішньолікарняної ранньої (гострої) нейрореабілітації (РНР), ефективність якої науково доведена у випадках пошкодження мозку й нейровідновлення. Оскільки для посттравматичної нейропротекції і нейровідновлення має значення кожна година, РНР зараз упроваджена в гострому періоді лікування ЧМТ і демонструє багатообіцяючі результати в цілій низці західних і східних розвинених країн і країн, що розвиваються [4]. Експериментальні дослідження на тваринах, виконані з використанням багатьох лікарських засобів, виявили кортикальні й підкіркові ефекти захисту мозку та механізму функціонального відновлення в неврології і нейрохірургії [5]. Починаючи з 1970 р. ми маємо досвід лікування хворих на ЧМТ із апалічним синдромом або стійким вегетативним станом [6, 7], що на сьогодні діагностується як «синдром неспання без відповіді» [8], а також пацієнтів у тривалій комі або стані мінімальної свідомості.

Однак фармакологічні втручання не показали переваг для пацієнтів із ЧМТ як через обмежені механізми дії досліджуваних препаратів, так і через деякі критичні методологічні недоліки, пов'язані з дизайном і плануванням дослідження. Мономодальні препарати не проявляють ефекту ні у фазі нейропротекції, ні у фазі нейровідновлення [9]. Більше того, у класичних клінічних дослідженнях ЧМТ використовували індивідуальні, дихотомізовані шкали результатів, які не охоплюють багато клінічно значущої функціональної інформації у пацієнтів з будь-яким типом ЧМТ.

Церебролізін — це мультимодальний нейропептидний препарат з експериментально й клінічно доведеною ефективністю, що сприяє нейропротекції, функціональній нейрорегенерації і нейровідновленню [10].

Метою цього проспективного метааналізу серії досліджень CAPTAIN була оцінка ефективності й безпеки Церебролізіну, що призначався на додаток до стандартної терапії, при середній і тяжкій ЧМТ.

Матеріали та методи

Дизайн проспективного метааналізу

На основі однакових багатовимірних ансамблів критеріїв ефективності та порівнянних планів досліджень метааналіз дослідження CAPTAIN I [11, 12] і CAPTAIN II [13] був попередньо спланований до того, як були отримані будь-які результати цих двох досліджень, тобто в сліпих умовах, і проведено після завершення цих досліджень [14]. Проспективний метааналіз базувався на сліпих апріорних дефініціях для непараметричного аналізу дослідження CAPTAIN I, а також на оперативних деталях, що визначені в розділі «Статистична методологія для попередньо запланованого метааналізу» остаточного плану статистичного аналізу CAPTAIN I від 10 червня 2016 р. Для додаткової методологічної узгодженості використовувались дані окремих пацієнтів (ДОП). Ризик упередженості, оцінений за допомогою кокранівського інструменту ризику упередженості, був низьким [15, 16]. Популяція за протоколом (PP) складалася з популяції за призначеним лікуванням (ІТТ) із значними відхиленнями протоколу, не пов'язаними зі смертю, несприятливими подіями або задовільним одужанням.

Основною кінцевою точкою обох досліджень був багатовимірний набір результатів за функціональними й нейропсихологічними шкалами. Розподіл шкали результатів передбачав подання ненормального розподілу, викидів та ефектів підлоги. Отже, надійна непараметрична багатовимірна процедура Wei-Lachin [17, 18] була попередньо визначена для аналізів ДОП. З величиною ефекту пов'язаний показник переваги Манна — Уїтні (MW) [19–21] з наступними значеннями: 0,29 (велика неповноцінність), 0,36 (середня неповноцінність), 0,44 (мала неповноцінність), 0,5 (рівність), 0,56 (мала перевага), 0,64 (середня перевага) та 0,71 (велика перевага) [22].

Виділення критеріїв ефективності

Усі критерії ефективності оцінювались як заздалегідь визначені для підтверджуючого аналізу двох досліджень:

- розширена шкала результатів Глазго (GOS-E) [23, 24];
- індекс ранньої реабілітації Бартел [25];
- коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [26];
- PSI (індекс швидкості обробки інформації, шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання) [27–30], 2 субшкали;
 - тест словесно-кольорової інтерференції Струпа — версія Вікторія (VST) [31], 2 субшкали;
 - Digit Span (шкала інтелекту Векслера для дорослих, третє видання) [27], 2 субшкали;

— тест постукування пальцями [32–34] (лише підтверджуючий ансамбль CAPTAIN I);

— Color Trails Test (тест кольорового шлейфу) [35], дві частини;

— госпітальна шкала тривоги та депресії [36, 37], дві субшкали.

Смерть, побічні явища, що виникли під час лікування, і серйозні побічні явища, що виникли під час лікування, використовувались як змінні безпеки. Головною особливістю для оцінки базової порівняльності груп лікування був базовий показник прогностичного ризику [38, 39]. Додатково для оцінки однорідності використовували скорочену шкалу ушкоджень (СШУ) обличчя, СШУ в інших частинах тіла, загальний бал за шкалою коми Глазго (ШКГ) і моторну шкалу ШКГ.

Для того, щоб ідентифікувати кожен тип відсутніх даних, кожній шкали результатів був присвоєний ідентифікаційний код: «дійсний», «неможливо заповнити через неврологічні причини, пов'язані з ЧМТ», «не заповнений або не дійсний з інших причин» [40]. Обробку різних типів відсутніх значень проводили відповідно до однакових попередніх специфікацій у двох планах статистичного аналізу. Відсутні дані оброблялися з використанням найгіршого рангу для пацієнтів, які не змогли завершити дослідження через смерть або пов'язані з ЧМТ неврологічні причини, та останнього процентиля, перенесеного наперед, за відсутності даних, не пов'язаних з ЧМТ, і через травми в інших анатомічних регіонах [41].

Попередньо визначеною послідовністю гіпотез для аналізу був багатоваріантний глобальний тест на 30, 90 і 10-й дні щодо переваг Церебролізину проти плацебо. Глобальний тест на 10-й день апіорі був замовлений як остання з трьох гіпотез, оскільки в такий ранній момент часу неможливо було оцінити показники за важливими когнітивними шкалами. Метааналіз базувався на ІТТ-популяції (одна або декілька доз препарату та одна або більше оцінок після вихідного рівня). Як аналіз чутливості був проведений аналіз за протоколом (PP) на основі сліпих визначень у двох остаточних планах статистичного аналізу.

Методологія синтезу

Результати двох досліджень, раніше об'єднаних за допомогою багатовимірної вимірювача ефекту Манна — Уїтні (MW) [42–44], були синтезовані за допомогою тесту стохастичного впорядкування Wei-Lachin (одновимірний тест) [45], максимум в ефективному надійному тесті (MERT) [42, 46], якісна взаємодія досліджень була перевірена за допомогою тесту Гейла — Саймона [43].

Модель фіксованих ефектів Хеджеса — Олкіна [44] і модель випадкових ефектів DerSimonian-Laird [47] також подані як аналіз чутливості. Неоднорідність у всіх дослідженнях оцінювали за допомогою статистики хі-квадрат та I^2 [48]. Незважаючи на те, що всі безперервні шкали оцінювали за допомогою MW, *post hoc* аналіз нормалізованої депресії (оцінка 0–7 на 90-й день) базувався на співвідношенні ризику (RR) із використанням

класичної моделі фіксованих ефектів для цього бінарного результату.

Дані про окремих пацієнтів для досліджень CAPTAIN, які ми використовували для розробки метааналізу, доступні в Harvard Dataverse [49]. Для трансляційної мети результати були повторно виражені за допомогою відомих величин ефектів, таких як стандартизована середня різниця (SMD) для нормального зсуву розподілу й коефіцієнт шансів (OR) для пропорційних шансів [19]. Пов'язаний синтез базувався на фіксованій моделі ефекту (обернена дисперсія, IV).

Результати

Загалом було рандомізовано 188 пацієнтів (CAPTAIN I: 46 пацієнтів, CAPTAIN II: 142 пацієнти), і 185 пацієнтів отримували препарат, що досліджувався (популяція безпеки $N = 185$). У шести пацієнтів не було даних періоду спостереження, і вони були виключені з аналізу ефективності ІТТ (ІТТ-популяція, $N = 179$ пацієнтів). Передчасне припинення лікування до оцінки первинної кінцевої точки становило 15,0 % у CAPTAIN I і 9,4 % у CAPTAIN II, включно з 5,0 % (CAPTAIN I) і 6,5 % (CAPTAIN II) випадків смерті (ІТТ-популяція). Отже, загальний показник відсіву, не пов'язаного зі смертю, становив 4,5 % (10,0 % у CAPTAIN I і 2,9 % у CAPTAIN II), що набагато нижче за критичну межу 20 %, визначену Американською академією неврології для якісних досліджень I класу, заснованих на фактичних даних [50]. Середній вік пацієнтів становив 38,1 (CAPTAIN I) і 47,4 (CAPTAIN II) року, частка чоловіків становила 80 і 88 %, а загальний бал за ШКГ до початку лікування дорівнював 8,9 і 10,9 (ІТТ-популяція).

Демографічні й клінічні характеристики на початковому рівні в кожному з досліджень описані в табл. 1 і 2.

Первинна гіпотеза 1 (багатовимірний ансамбль на 30-й день)

На 30-й день величина комбінованого ефекту для багатоваріантних ансамблів CAPTAIN I і CAPTAIN II знаходилася між значеннями «малої» і «середньої» переваги Церебролізину ($MW_{combined} = 0,60$). Різниця між двома групами була статистично вірогідною ($P_{Wei-Lachin} = 0,0156$, двосторонній; 95% ДІ 0,52–0,66, ІТТ-популяція [похідне ES: SMD = 0,31, $P = 0,01$, двосторонній; 95% ДІ 0,06–0,55; OR = 1,69, $P = 0,01$, двосторонній; 95% ДІ 1,12–2,54]). Аналіз за протоколом добре підкріплюється первинним результатом, що демонструє перевагу середньої величини на користь Церебролізину ($MW_{combined} = 0,64$, $P_{Wei-Lachin} = 0,0024$, двосторонній; 95% ДІ 0,55–0,73 [SMD = 0,38, $P = 0,004$, двосторонній 95% ДІ 0,12–0,64; OR = 1,93, $P = 0,003$, двосторонній; 95% ДІ 1,26–2,97]). Те саме стосується аналізів чутливості, заснованих на класичних моделях фіксованих (Хеджес — Олкін) і випадкових ефектів (DerSimonian-Laird). У дослідженнях не було ознак гетерогенності ($I^2 < 20\%$) (рис. 1).

Первинна гіпотеза 2 (багатовимірний ансамбль на 90-й день)

На 90-й день величина комбінованого ефекту для багатоваріантних ансамблів знаходилася між значеннями «малої» і «середньої» переваги Церебролізину ($MW_{\text{combined}} = 0,60$). Різниця між двома групами була статистично вірогідною ($P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,0146$, двосторонній; 95% ДІ 0,52–0,68, ITT-популяція [похідне ES: SMD = 0,34, $P = 0,004$, двосторонній; 95% ДІ 0,11–0,57; OR = 1,77, $P = 0,004$, двосторонній; 95% ДІ 1,20–2,60]). Аналіз за протоколом добре підкріплюється первинним результатом, який демонструє перевагу середньої величини на користь Церебролізину ($MW_{\text{combined}} = 0,63$, $P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,0039$, двосторонній; 95% ДІ 0,54–0,71

[SMD = 0,40, $P = 0,001$, двосторонній; 95% ДІ 0,15–0,64; OR = 1,97, $P = 0,001$, двосторонній; 95% ДІ 1,33–2,95]). Те саме стосується аналізів чутливості, заснованих на класичних моделях фіксованих і випадкових ефектів. У дослідженнях не було ознак гетерогенності ($I^2 < 20\%$) (рис. 2).

Первинна гіпотеза 3 (багатовимірний ансамбль на 10-й день)

На 10-й день величина комбінованого ефекту для багатоваріантних ансамблів була дещо меншою, ніж «мала» перевага Церебролізину ($MW_{\text{combined}} = 0,55$). Різниця між двома групами лікування була статистично невірогідною ($P_{\text{Wei-Lachin}} = 0,2625$, двосторонній; 95%

Таблиця 1. Демографічні та медичні вихідні характеристики в дослідженні CAPTAIN I (ITT-популяція)

Опис змінних	Усього, n = 40	Церебролізін, n = 19	Плацебо, n = 21
Чоловіча стать, кількість (%)	32 (80,0)	16 (84,2)	16 (76,2)
Середній вік, років, стандартне відхилення (SD)	38,1 (15,8)	38,8 (17,3)	37,3 (15,2)
Середній показник за вихідною прогностичною шкалою ризику (SD)	3,7 (1,2)	3,8 (1,4)	3,6 (1,1)
Середній показник за скороченою шкалою ушкоджень (СШУ) обличчя (SD)	1,2 (0,4)	1,3 (0,4)	1,2 (0,4)
Середній показник за СШУ в інших частинах тіла (SD)	1,4 (0,6)	1,5 (0,6)	1,3 (0,6)
Середній показник за ШКГ на момент включення в дослідження (SD)	9,9 (2,3)	9,5 (2,4)	10,2 (2,3)
Середній показник за моторною ШКГ на момент включення в дослідження (SD)	5,0 (0,7)	4,9 (0,7)	5,1 (0,7)
Середній показник за ШКГ на момент призначення лікування (SD)	8,9 (3,4)	8,8 (3,8)	9,0 (3,3)
Середній показник за моторною ШКГ на момент призначення лікування (SD)	4,4 (1,6)	4,2 (1,7)	4,5 (1,6)

Таблиця 2. Демографічні й медичні вихідні характеристики в дослідженні CAPTAIN II (ITT-популяція).

Опис змінних	Усього, n = 139	Церебролізін, n = 80	Плацебо, n = 59
Чоловіча стать, кількість (%)	123 (88,5)	72 (90,0)	51 (86,4)
Середній вік, років, стандартне відхилення (SD)	47,4 (17,3)	46,4 (17,1)	48,8 (17,6)
Середній показник за вихідною прогностичною шкалою ризику (SD)	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)
Середній показник за скороченою шкалою ушкоджень (СШУ) обличчя (SD)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)	1,3 (0,5)
Середній показник за СШУ в інших частинах тіла (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)
Середній показник за ШКГ на момент включення в дослідження (SD)	10,4 (1,4)	10,2 (1,5)	10,6 (1,3)
Середній показник за моторною ШКГ на момент включення в дослідження (SD)	4,6 (0,6)	4,6 (0,6)	4,7 (0,5)
Середній показник за ШКГ на момент призначення лікування (SD)	10,9 (1,4)	10,8 (1,4)	11,0 (1,3)
Середній показник за моторною ШКГ на момент призначення лікування (SD)	4,8 (0,4)	4,8 (0,6)	4,8 (0,4)

ДІ 0,46–0,64, ІТТ-популяція [похідне ES: SMD = 0,17, P = 0,17, двосторонній; 95% ДІ 0,07–0,41; OR = 1,33, P = 0,17, двосторонній; 95% ДІ 0,88–2,01]). Аналіз за протоколом демонструє статистично вірогідну перевагу Церебролізину від «малої» та «середньої» ($MW_{combined} = 0,60$; $P_{Wei-Lachin} = 0,0315$, двосторонній; 95% ДІ 0,51–0,70 [SMD = 0,26, P = 0,04, двосторонній; 95% ДІ 0,01–0,52; OR = 1,58, i = 0,04, двосторонній; 95% ДІ 1,02–2,42]). Результати чутливості, проаналізовані на основі класичних моделей фіксованих і випадкових ефектів, є схожими з головним непараметричним аналізом. У дослідженнях не було ознак гетерогенності ($I^2 < 20\%$) (рис. 3).

Дослідницький post hoc аналіз: депресія

Депресія є одним з найпоширеніших супутніх захворювань після ЧМТ. Ми провели метааналіз через 90 днів після травми (останній візит пацієнтів у досліджен-

ні CAPTAIN II). Щодо підшкали депресії HADS, більше ніж «середній» (відповідний) ефект лікування послідовно демонструвався протягом усіх підходів метааналізу ($MW > 0,64$; P < 0,01, рис. 4 [похідне ES: SMD = 0,56, P = 0,0009, двосторонній; 95% ДІ 0,23–0,89; OR = 2,60, P = 0,0004, двосторонній; 95% ДІ 1,53–4,41]). Остаточна нормалізація бала за HADS (0–7 балів на 90-й день) була виявлена в 70,5 % пацієнтів із групи використання Церебролізину порівняно з 39,5 % пацієнтів із групи плацебо (RR = 1,89; 95% ДІ = 1,32–2,44; P = 0,0002) (рис. 5). Різницю в частоті 31 % можна розглядати як суттєве зменшення тягаря депресії в пацієнтів. У дослідженнях не було ознак гетерогенності ($I^2 < 20\%$).

Безпека і переносимість

Популяція безпеки двох досліджень включає 185 пацієнтів, які отримували лікування (CAPTAIN I: плацебо — 22 пацієнти, Церебролізін — 21 пацієнт; ран-

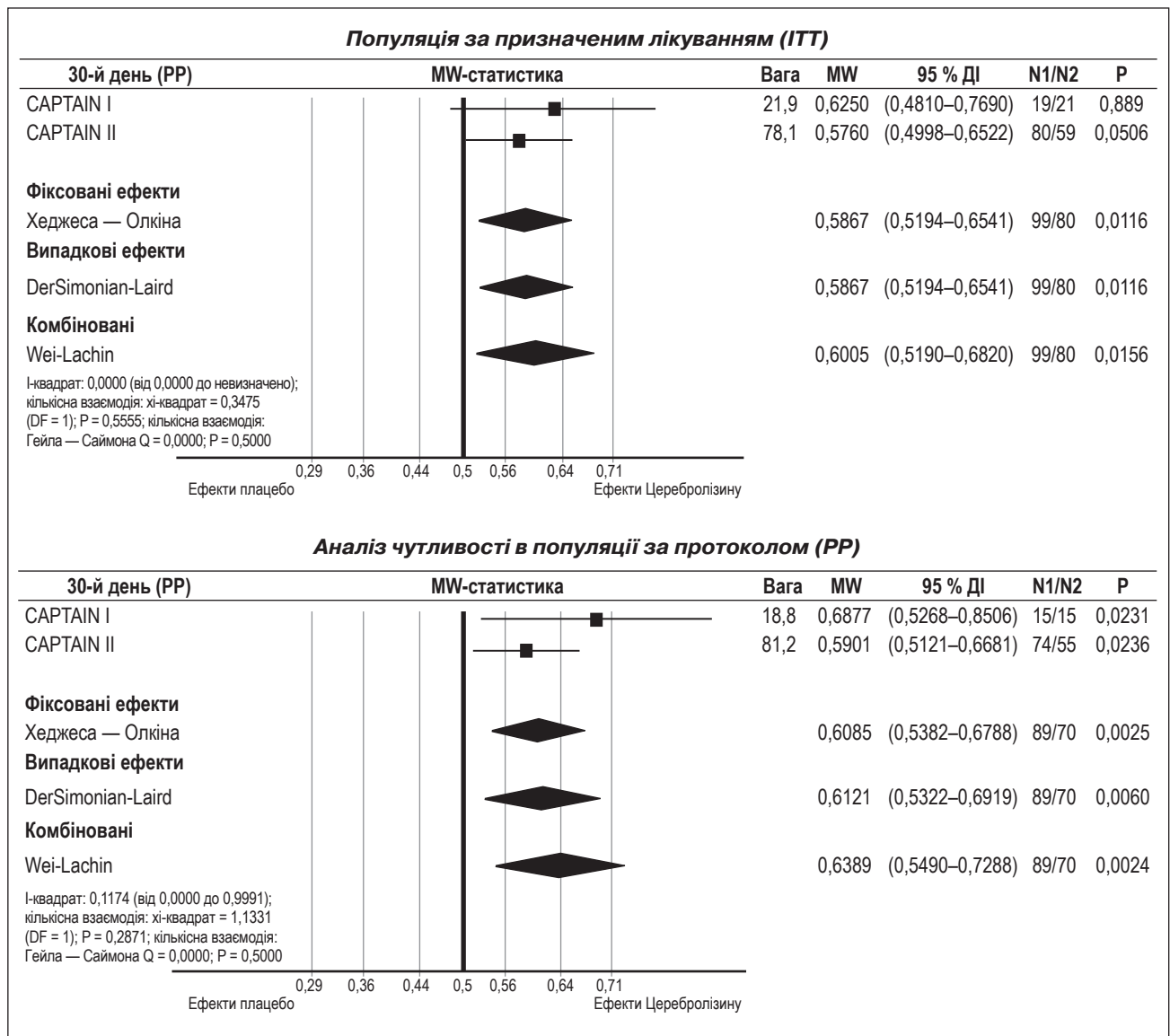


Рисунок 1. Підтверджуючий багатовимірний ансамбль результатів на 30-й день (рання фаза нейровідновлення)

домізація 1 : 1; CAPTAIN II: плацебо — 61 пацієнт, Церебролізін — 81 пацієнт; рандомізація 3 : 4). Побічні ефекти оцінювали під час кожного наступного візиту. У групах, у яких призначався Церебролізін, у 73,5 % пацієнтів розвивалося принаймні одне побічне явище, у 7,8 % пацієнтів розвивався принаймні один серйозний побічний ефект, і 3,9 % пацієнтів померли. У групах плацебо принаймні одне побічне явище було зареєстровано в 73,5 % пацієнтів, у 18,1 % пацієнтів встановлено принаймні один серйозний побічний ефект, а 8,4 % пацієнтів померли.

Як показано на рис. 6, групові відмінності щодо серйозних побічних ефектів були статистично вірогідними на користь Церебролізіну (RR = 0,46; 95% ДІ 0,21–1,03; P = 0,06). Стосовно кількості пацієнтів принаймні з одним побічним явищем метааналіз вказує на рівність груп (RR = 1,0; 95% ДІ 0,84–1,19; P = 0,98) щодо смертності, вона була істотною, однак було вияв-

лено незначне зменшення смертності в групі Церебролізіну (RR = 0,51; 95% ДІ = 0,16–1,65; P = 0,26). В обох дослідженнях не було ознак гетерогенності ($I^2 < 20\%$) (рис. 6).

Обговорення

Метою досліджень CAPTAIN I і CAPTAIN II була оцінка ефективності Церебролізіну як препарату, додаткового щодо стандартного лікування осіб, які перенесли ЧМТ середнього або важкого ступеня. Церебролізін — це нейропептидний продукт, що складається з активних фрагментів нейротрофічних факторів тваринних білків, який, як було доведено, має мульти-модальний механізм дії при інсульті та інших неврологічних захворюваннях [51]. Церебролізін посилює ендogenousні захисні реакції мозку, дозволяючи змістити фокус у процесі відновлення від обмеження порушень (нейропротекція) до більш довгострокових механізмів,

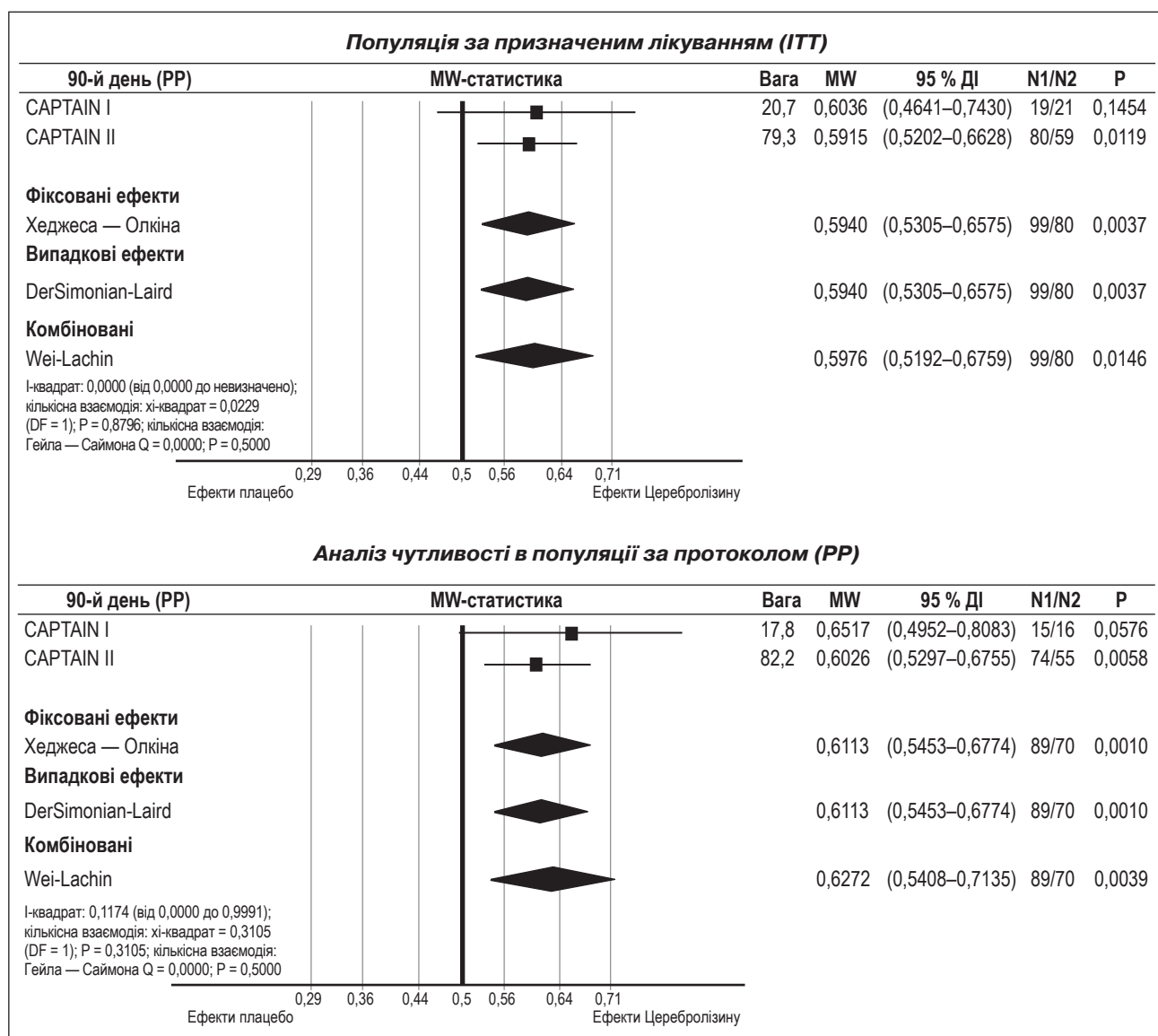


Рисунок 2. Підтверджуючий багатовимірний ансамбль результатів на 90-й день (фаза нейровідновлення)

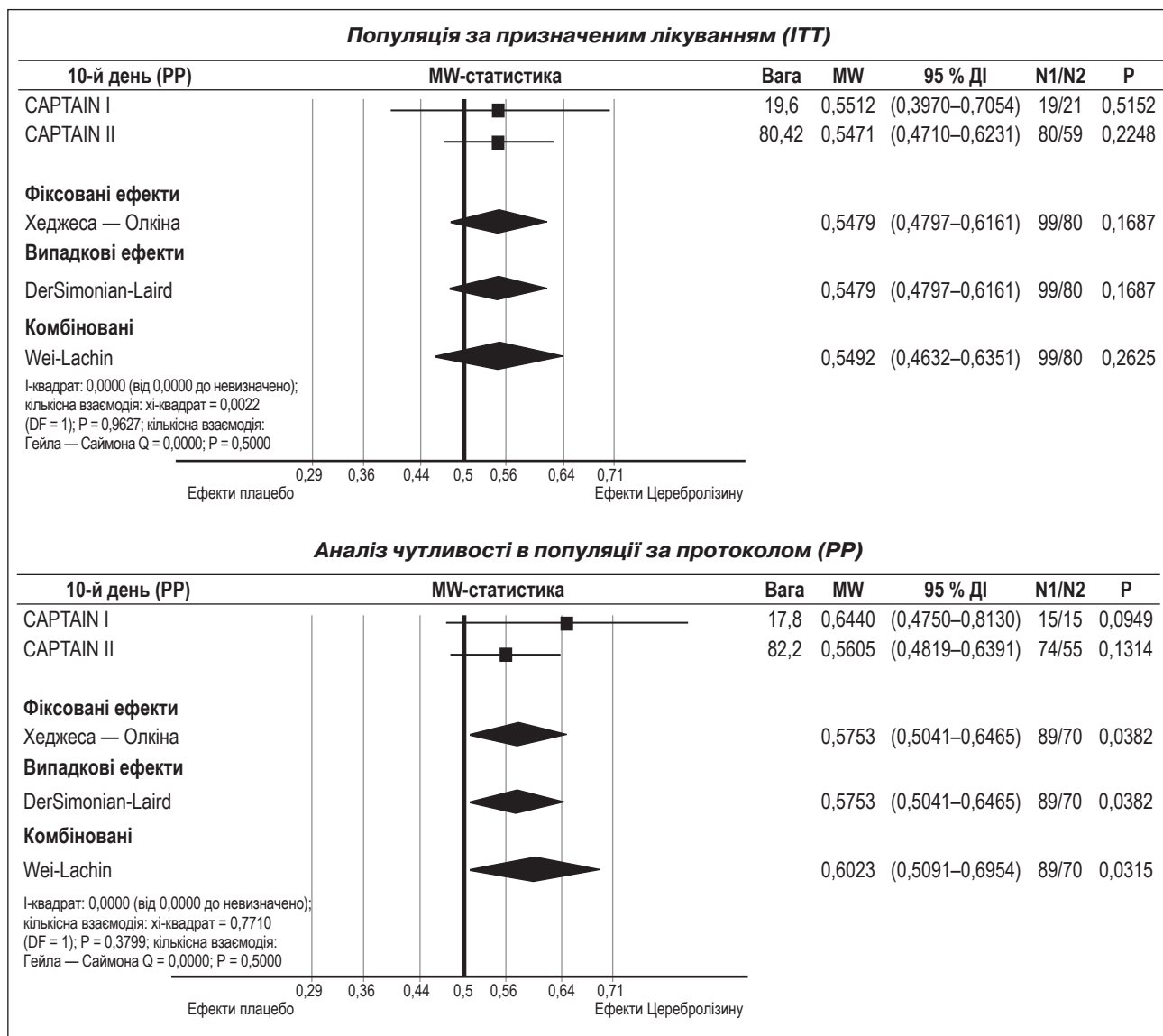


Рисунок 3. Підтверджуючий багатовимірний ансамбль результатів на 10-й день (фаза нейропротекції)

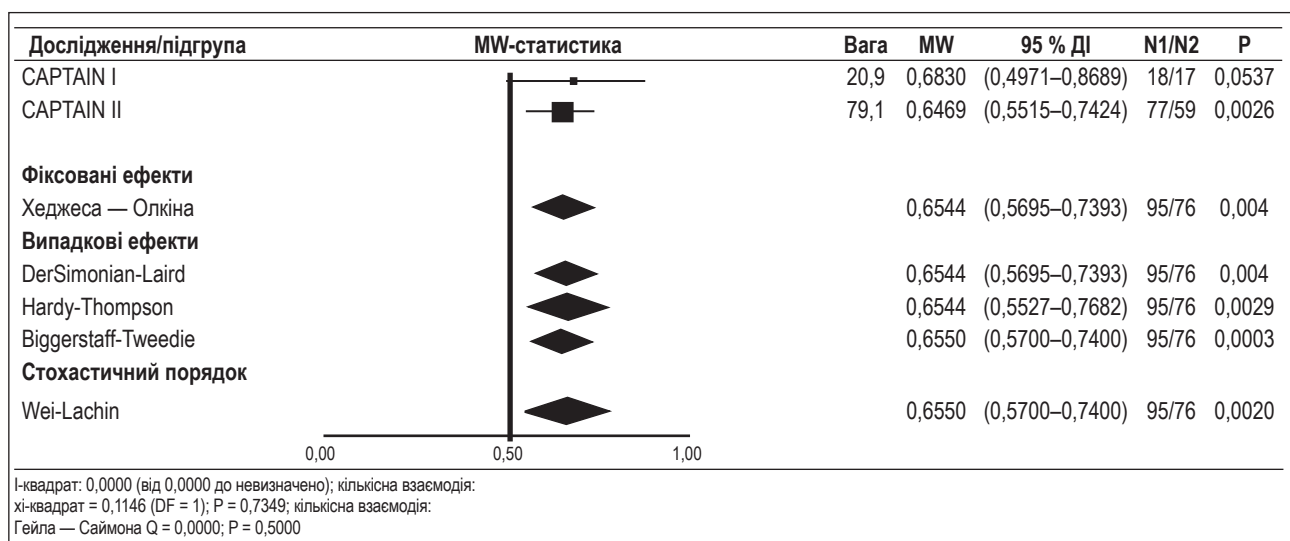


Рисунок 4. Депресія на 90-й день (госпітальна шкала тривоги та депресії)

що включають нейротрофічність, нейропластичність і нейрогенез (нейровідновлення) [52].

У пацієнтів після ЧМТ Церебралізін раніше продемонстрував переваги щодо когнітивних функцій і клінічних результатів [53, 54]. У систематичному огляді 2016 року Церебралізін і кілька інших втручань були подані як варіанти лікування для покращання функціонального результату після ЧМТ [55]. У метааналізі, опу-

бликованому El Saved et al., що включав кілька втручань після ЧМТ, лікування Церебралізином асоціювалося з вірогідним когнітивним покращанням [56]. Крім того, у метааналізі було зроблено висновок, що Церебралізін покращує функціональні результати в пацієнтів після ЧМТ, оцінені за шкалою Глазго і модифікованою шкалою Ренкіна. У статті також висвітлюється основне обмеження існуючих наявних доказів у галузі фарма-

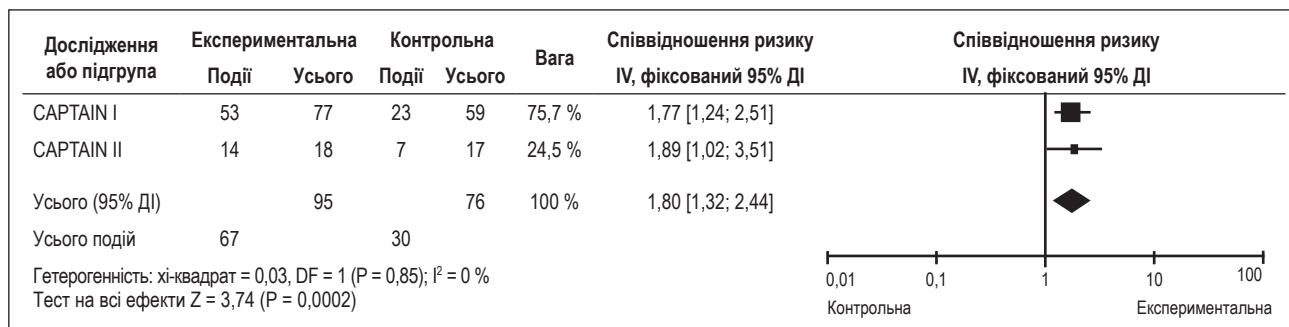


Рисунок 5. Нормалізація стану при депресії на 90-й день (госпітальна шкала тривоги та депресії)

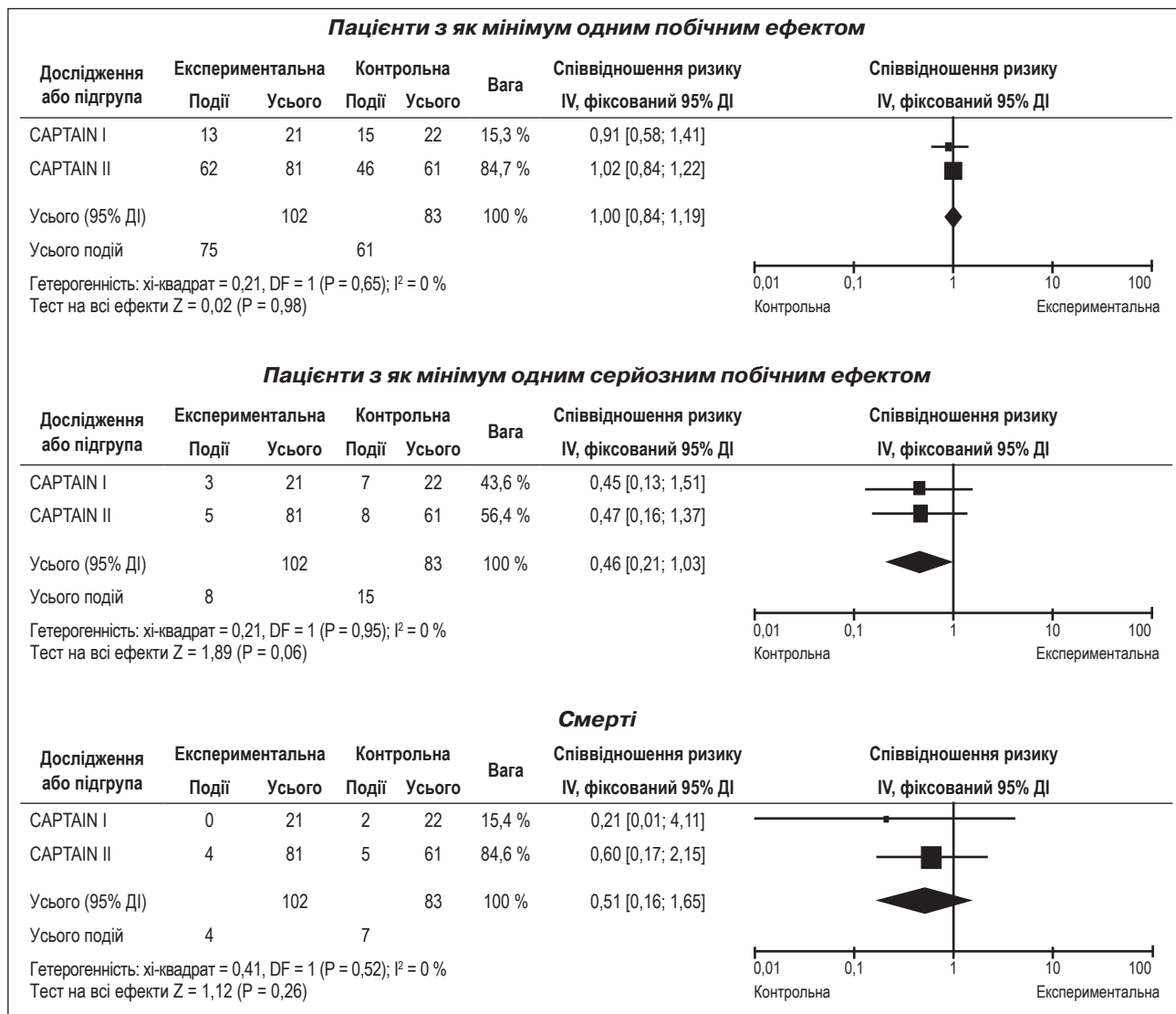


Рисунок 6. Метааналіз безпеки, фіксований ефект, коефіцієнт ризику, популяція безпеки

кологічного втручання при ЧМТ: велика залежність від когортних досліджень і відсутність клінічних випробувань [57].

Метааналіз двох досліджень CAPTAIN підтверджує сприятливі ефекти й безпеку Церебролізіну в пацієнтів після ЧМТ середнього й тяжкого ступеня. Хоча в попередніх дослідженнях для оцінки когнітивних функцій використовувались оцінки функціональної незалежності [58], такі як шкала Глазго та модифікована шкала Ренкіна [59], а також коротка шкала оцінки психічного статусу та шкали інструментального скринінгу когнітивних здібностей [60], наш ансамбль із восьми повних оціночних шкал пропонує набагато більш методичне й всебічне уявлення про глобальний стан пацієнтів після ЧМТ, а також дає кращу кількісну оцінку потенційних ефектів втручання.

Порівняно зі звичайною шкалою Глазго розширена її версія забезпечує більш високу чутливість при збереженні якості оцінки [61]. Шкали CAPTAIN, що використовуються для оцінки когнітивних порушень, охоплюють основні когнітивні сфери, такі як центральна швидкість обробки інформації [28], вибіркова увага [31], робоча пам'ять [27] або обробка контролю уваги [35]. У цих дослідженнях застосовувались як показники ефективності, так і результати емоційного стану. Такі домени, як депресія, необхідні для доповнення широкої оцінки за шкалою Глазго для охоплення багатогранного процесу нейровідновлення після ЧМТ.

Менша величина ефекту, що спостерігався в гострій фазі (нейпротекція), може бути пов'язана з низькою чутливістю результатів вимірювань на цій стадії відновлення після ЧМТ [62]. Більш надійні інструменти для оцінки, такі як тест кольорового шлейфу, Digit Span або госпітальна шкала тривоги та депресії, використовували лише на 30-й і 90-й день. Безпосередньо відразу після травми загальна клінічна неоднорідність та оцінка результату спричиняють певні незручності внаслідок погіршення стану пацієнта, що може зробити ефекти лікування менш помітними на 10-й день (рис. 3).

Результати цього метааналізу обмежені відбіраною популяцією із середньою і тяжкою ЧМТ. Пацієнти з легкою ЧМТ можуть по-різному реагувати на додаткове лікування, те саме стосується пацієнтів з дуже тяжкою ЧМТ, тобто показниками за ШКГ від 3 до 5. Іншим обмеженням цього метааналізу є відсутність довгострокових результатів (наприклад, через 1 рік). Перша інфузія протягом 6 годин може бути неможливою в певних місцевих умовах. Те саме стосується наявності й валідності шкал результатів у регіонах з використанням інших мов. Стан медичної допомоги, безумовно, буде відрізнятися в різних регіонах, і країни з низьким і високим економічним рівнем можуть відігравати важливу модифікуючу роль щодо ефектів лікування. Для посилення отриманих результатів і забезпечення їх широкої узагальненості рекомендується проведення подальших, більш довготривалих, досліджень.

Метааналіз досліджень CAPTAIN підтверджує безпеку й ефективність Церебролізіну в пацієнтів, які перенесли ЧМТ середнього й тяжкого ступеня, відкрива-

ючи нові горизонти нейровідновлення при даній патології. Препарат є оптимальним варіантом для раннього лікування первинної ЧМТ середнього й тяжкого ступеня, і його слід включити в існуючі стандарти медичної допомоги, виходячи з місцевих ситуацій. Включення Церебролізіну в існуючі рекомендації слід розглянути після ретельного перегляду відповідно до міжнародних критеріїв.

Список літератури

1. Masel B.E., DeWitt D.S. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J. Neurotrauma*. 2010. 27. 1529-1540
2. Severe TBI | Concussion | Traumatic Brain Injury | CDC Injury Center. 2019 [cited 2019 Jun 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/severe.html>. Accessed 01 Oct 2020.
3. von Wild K. Perioperative management of severe head injuries in adults. *Sehmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results, 4th edn*. Philadelphia: Saunders, 2000. P. 45-60.
4. von Wild K. Encephalotropic drugs in neurology and neurosurgery. *Higher nervous functions. 7th Asian Oceanian Congress of Neurology*. 1988.
5. von Wild K.R.H. Neurorehabilitation following Craniocerebral trauma. *Eur. J. Trauma*. 2005. 31. 344-358.
6. Wild K.V., Dolce G. Pathophysiological aspects concerning the treatment of the apallic syndrome. *J. Neurol*. 1976. 213. 143-148.
7. Wild K.V., Gerstenbrand F., Dolce G., Binder H., Vos P.E., Saltuari L. et al. Guidelines for quality management of apallic syndrome/vegetative state. *European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European trauma society*. Urban und Vogel. 2007. 33. 268-292.
8. Laureys S., Celesta G.G., Cohadon F., Lavrijssen J., Leon-Carrion J., Sannita W.G. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010. 8. 68.
9. Muresanu D.F., Strliciu S., Stan A. Current drug treatment of acute ischemic stroke: challenges and opportunities. *CNS Drugs*. 2019. 33(9). 841-847. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00663-x>.
10. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T., Muresanu D. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell Mol. Med*. 2012. 16. 2861-2871.
11. Poon W., Vos P., Muresanu D., Vester J., von Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Matula C. Cerebrolysin Asian Pacific trial in acute brain injury and neurorecovery: design and methods. *J. Neurotrauma*. 2015. 32. 571-580.
12. Poon W., Matula C., Vos P.F., Muresanu D.F., von Steinbüchel N., von Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strliciu 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*. 2020. 41(2). 281-293. <https://doi.org/10.1007/sl0072-019-04053-5>. Erratum in: *Neurol. Set*. 2020 Jan 6.
13. Muresanu D.F., Florian S., Homberg V., Matula C., von Steinbüchel N., Vos P.E. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurol. Set*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/sl0072-019-04181-y>.
14. Muresanu D.F., Vester J.C. Prospective meta-analysis (PMA) of the Cerebrolysin trials in Neuroprotection and Neurorecovery after

traumatic brain injury (CAPTAIN I and CAPTAIN II). Foundation for the Study of Neuroprotection and neuroplasticity. 2016. Available from: <https://ssnn.ro/iniages/Images/Research/ PM A15062016.pdf>. Accessed 01 Oct 2020.

15. Higgins H., van Limbeck J., Gcurts A., Zwarts M. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.

16. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 [cited 2020 Feb 4]; 339. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>. Accessed 01 Oct 2020.

17. Lachin J.M. Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations. *StatMed*. 1992. 11. 1151-1170.

18. Wei L.I., Lachin J.M. Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1984. 79. 653-661.

19. Rahlfs V., Zimmermann H. Effect size measures and their benchmark values for quantifying benefit or risk of medicinal products. *Biom. J.* 2019. 61. 973-982.

20. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery. *Stat. Med.* 2006. 25. 541-542.

21. Rahlfs V.W. Zimmermann Helmuth, lees Kennedy R. effect size measures and their relationships in stroke studies. *Stroke*. 2014. 45. 627-633.

22. 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

23. 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.

24. 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. Psychiatr.* 1981. 44. 285-293.

25. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The BARTHEL index. *Md State Med. J.* 1965. 14. 61-65.

26. 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.

27. Ryan J.J., Lopez S.J. Wechsler adult intelligence scale-III. Dorfman W.I., Hersen M. (eds). *Understanding psychological assessment. Perspectives on individual differences*. Boston: Springer, 2001. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_2

28. Donders J., Warschausky S. WISC-III factor index score patterns after traumatic head injury in children. *Child Neuropsychol.* 1997. 3. 71-78.

29. Hawkins K.A. Indicators of brain dysfunction derived from graphic representations of the WAIS-III/WMS-III technical manual clinical samples data: a preliminary approach to clinical utility. *Clin. Neuropsychol.* 1998. 12. 535-551.

30. Martin T.A., Donders J., Thompson E. Potential of and problems with new measures of psychometric intelligence after traumatic brain injury. *Rehabil. Psychol.* 2000. 45. 402-408.

31. Lee T.M., Chan C.C. Stroop interference in Chinese and English. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2000. 22. 465-471.

32. Reitan R.M., Wolfson D. *The Haistead-Reitan Neuropsychological test battery theory and clinical interpretation*, 2nd edn. Tucson: Neuropsychology Press, 1993.

33. Mitrushina M.N., Boone K.B., D'Elia L.F. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York, NY, US: Oxford University Press, 1999.

34. Johnson S.C., Prigatano G.P. *Functional M.R. imaging during finger tapping*, *Barrow Quarterly*, 2000 [cited 2019 May 28]; 16. Available from: <https://www.barrowneuro.org/education/grand-rounds-publications-and-media/barrow-quarterly/volume-16-no-3-2000/functional-mr-imaging-during-finger-tapping/>. Accessed 01 Oct 2020.

35. D'Elia L.F., Satz P., Uchiyama C.L., White T. *Color trails test: professional manual*. O Taesa: Psychological Assessment Resources, 1996.

36. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. 67. 361-370.

37. 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.

38. Hukkelhoven C.W.P.M., Steyerberg E.W., Habbema J.D.F., Farace E., Marmarou A., Murray G.D., Marshall L.F., Maas A.I.R. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J. Neurotrauma*. 2005. 22. 1025-1039.

39. Maas A.I.R., Steyerberg E.W., Marmarou A., McHugh G.S., Lingsma H.E., Butcher I. et al. IMPACT recommendations for improving the design and analysis of clinical trials in moderate to severe traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010. 7. 127-134.

40. Bagiella E. Clinical trials in rehabilitation: single or multiple outcomes? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009. 90. S17-S21.

41. O'Brien P.C., Zhang D., Bailey K.R. Semi-parametric and nonparametric methods for clinical trials with incomplete data. *Stat. Med.* 2005. 24:341-358.

42. Frick H. Comparing trials with multiple outcomes: the multivariate one-sided hypothesis with unknown Covariances. *Biom J.* 1995. 37. 909-917.

43. Gail M., Simon R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets. *Biometrics*. 1985. 41:361372.

44. Hedges L.V., Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://idostatistics.com/hedges-olkin-1985-statistical-methods-for-meta-analysis/>, Accessed 01 Oct 2020.

45. Lachin J.M. *Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks*. 2nd edn. Wiley, 2011 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Biostatistical+Methods%3A+The+Assessment+of+Relative+Risks%2C+2nd+Edition-p-9780470508220>. Accessed 01 Oct 2020.

46. Frick H. A maxmin linear test of normal means and its application to lachin's data. *Commun Stat — Theory Methods*. 1994. 23. 1021-1029.

47. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials*. 1986. 7. 177-188.

48. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley [cited 2020 Feb 4], 2009. Available from: <https://www.wiley.com/en-ro/Introduction+to+Meta+Analysis-p-9780470057247>. Accessed 01 Oct 2020.

49. Muresanu F.-D., Vester J., Strilciuc S. Replication data for: Cerebrolysin after moderate-severe traumatic brain injury: the CAPTAIN meta-analysis. *Harvard Dataverse*. 2020 [cited 2020 Oct

- 13]. Available from: <https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/2FNZQ8>. Accessed 01 Oct 2020.
50. Gronseth G., Moses Woodroffe L.M., Getchius T. *Clinical practice guideline process manual, 2011 edition*. St. Paul, American Academy of Neurology, 2011.
51. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenara O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Gnekht A. *Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. *Stroke*. 2016. 47. 151-159.
52. Bomstein N.M. (ed) *Stroke*. Basel, Karger, 2009. P. 37-49. <https://doi.org/10.1159/000210271>.
53. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V. Hernandez A et al. *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.
54. Iztiak E.V., Iznak A.F., Pankratova E.A., Zavadenko N.N., Guzilova L.S., Guzilova I.I. *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.
55. Graenbaum S.E., Zlotnik A., Gruenbaum B.E., 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.
56. El Sayed I., Zaki A., Fayed A.M., Shehata G.M., Abdelmonem S. *A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury*. *Neurosurg. Rev*. 2018. 41. 427M38.
57. 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.
58. Onose G., Mureşanu 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., Colibcanu I., Onose L., Haras M., Sandu A., Spircu T. *Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin*. *Med Life*. 2009. 2. 350-360.
59. Ghaffarpasand F., Torabi S., Rasti A., Niakan M.H., Aghabaklou S., Pakzad F. et al. *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.
60. 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.
61. Weir J., Steyerberg E.W., Butcher I., Lu J., Lingsma H.F., McHugh G.S. et al. *Does the extended Glasgow outcome scale add value to the conventional Glasgow outcome scale? J. Neurotrauma*. 2012. 29. 53-58.
62. Prince C., Bruhns M.E. *Evaluation and treatment of mild traumatic brain injury: the role of neuropsychology*. *Brain Sci*. 2017. 7(8). 105. <https://doi.org/10.3390/brainsci7080105>.

Оригінал статті надрукований у
Neurol. Sci. 2021 Feb 23.
 doi: 10.1007/s10072-020-04974-6. ■

Johannes C. Vester¹, Anca D. Buzoianu², Stefan I. Florian³, Volker Hömberg⁴, Se-Hyuk Kim⁵, Tatia M.C. Lee⁶, Christian Matula⁷, Wai Sang Poon⁸, Dorel Sandesc⁹, Nicole von Steinbüchel¹⁰, Stefan Strliciu^{3,11}, Pieter E. Vos¹², Klaus von Wild¹³, Dafin Muresanu^{3,11}

¹Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

²Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁵Department of Neurosurgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea

⁶State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, the University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁷Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁸Division of Neurosurgery, Prince of Wales Hospital, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁹Department of Anesthesia and Intensive Care, "V. Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

¹⁰Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany

¹¹RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Cluj, Romania

¹²Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, The Netherlands

¹³Medical Faculty, Westphalia Wilhelm's University, Münster, Germany

Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series

Abstract. Introduction. This prospective meta-analysis summarizes results from the CAPTAIN trial series, evaluating the effects of Cerebrolysin for moderate-severe traumatic brain injury, as an add-on to usual care. **Materials and methods.** The study included two phase IIb/TV prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Eligible patients with a Glasgow Coma Score (GCS) between 6 and 12 received study medication

(50 mL of Cerebrolysin or physiological saline solution per day for ten days, followed by two additional treatment cycles with 10 mL per day for 10 days) in addition to usual care. The meta-analysis comprises the primary ensembles of efficacy criteria for 90, 30, and 10 days after TBI with a priori ordered hypotheses based on multivariate, directional tests. **Results.** A total 185 patients underwent meta-analysis (mean admission GCS = 10.3, mean age = 45.3, and

mean Baseline Prognostic Risk Score = 2.8). The primary endpoint, a multidimensional ensemble of functional and neuropsychological outcome scales indicated a “small-to-medium” sized effect in favor of Cerebrolysin, statistically significant at Day 30 and at Day 90 (Day 30: $MW_{combined} = 0.60$, 95% CI 0.52 to 0.66, $p = 0.0156$; $SMD = 0.31$; $OR = 1.69$; Day 90: $MW_{combined} = 0.60$, 95% CI 0.52 to 0.68, $p = 0.0146$; $SMD = 0.34$, $OR = 1.77$). Treatment groups

showed comparable safety and tolerability profiles. **Discussion.** The meta-analysis of the CAPTAIN trials confirms the safety and efficacy of Cerebrolysin after moderate-severe TBI, opening a new horizon for neurorecovery in this field. Integration of Cerebrolysin into existing guidelines should be considered after careful review of internationally applicable criteria.

Keywords: moderate-severe traumatic brain injury; Cerebrolysin

Johannes C. Vester¹, Anca D. Buzoianu², Stefan I. Florian³, Volker Hömberg⁴, Se-Hyuk Kim⁵, Tatia M.C. Lee⁶, Christian Matula⁷, Wai Sang Poon⁸, Dorel Sandesc⁹, Nicole von Steinbüchel¹⁰, Stefan Strliciu^{3,11}, Pieter E. Vos¹², Klaus von Wild¹³, Dafin Muresanu^{3,11}

¹Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

²Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurosciences, “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁵Department of Neurosurgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea

⁶State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, the University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁷Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁸Division of Neurosurgery, Prince of Wales Hospital, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁹Department of Anesthesia and Intensive Care, “V. Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

¹⁰Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany

¹¹RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Cluj, Romania

¹²Department of Neurology, Slingeland Hospital, Doetinchem, The Netherlands

¹³Medical Faculty, Westphalia Wilhelm’s University, Münster, Germany

Церебролизин после черепно-мозговой травмы средней и тяжелой степени: проспективный метаанализ серии исследований CAPTAIN

Резюме. Актуальность. В данном проспективном метаанализе обобщены результаты серии исследований CAPTAIN по оценке эффектов Церебролизина, назначавшегося в дополнение к стандартной терапии, в случае черепно-мозговой травмы (ЧМТ) средней и тяжелой степени. **Материалы и методы.** Исследование включало две фазы IIIb/IV проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Пациенты, которые были отобраны для участия в исследовании и имели по шкале комы Глазго (ШКГ) показатель от 6 до 12, в дополнение к стандартной терапии получали исследуемый препарат (50 мл Церебролизина или солевого раствора в сутки в течение десяти дней, а затем два дополнительных цикла лечения по 10 мл в течение 10 дней). Метаанализ включал первичные критерии эффективности на 90, 30 и 10-е сутки после ЧМТ с априори упорядоченными гипотезами на основе многовариантных, направленных тестов. **Результаты.** Метаанализ включал 185 пациентов (средний показатель по ШКГ = 10,3, средний возраст = 45,3

и средний показатель прогнозного риска = 2,8). Первичная конечная точка, многомерный ансамбль результатов оценки по функциональным и нейропсихологическим шкалам, указывал на эффект «от малого до среднего» в пользу Церебролизина, статистически достоверный на 30-й и 90-й день (30-й день: $MW_{combined} = 0,60$; 95% ДИ от 0,52 до 0,66; $p = 0,0156$; $SMD = 0,31$; $OR = 1,69$; 90-й день: $MW_{combined} = 0,60$; 95% ДИ от 0,52 до 0,68, $p = 0,0146$; $SMD = 0,34$, $OR = 1,77$). Обе группы продемонстрировали сравнительные профили безопасности и переносимости. **Обсуждение.** Метаанализ исследований CAPTAIN подтверждает безопасность и эффективность Церебролизина после средней и тяжелой ЧМТ, открывая новый горизонт нейровосстановления. Следует рассмотреть вопрос о включении Церебролизина в существующие рекомендации после тщательного пересмотра международных критериев.

Ключевые слова: травматическое поражение головного мозга средней или тяжелой степени; Церебролизин