

УДК — 616.8–092

ОБЗОР ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ CAPTAIN II — ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ДЛЯ НЕЙРОВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ*

Иванова Н. Е., Кондратьев С. А., Улитин А. Ю.

«Российский нейрохирургический институт им проф. А. Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ

REVIEW OF RESULTS FROM THE CAPTAIN II TRIAL: EFFICACY AND SAFETY OF CEREBROLYSIN IN NEURORECOVERY AFTER MODERATE-SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Ivanova N. E., Kondratyev S. A., Ulitin A. Yu.

“Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenova” — Federal state budget institution
“Almazov National Medical Research Centre” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬЮ данного исследования была оценка эффективности и безопасности Церебролизина при лечении пациентов после средней и тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в качестве дополнения к стандартным протоколам оказания медицинской помощи в острой (нейропротекторной) стадии и на этапах раннего и долгосрочного восстановления в рамках стратегии нейровосстановления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование IIIb/IV фазы. Для участия в нем отбирались пациенты, состояние которых по шкале комы Глазго (ШКГ) оценивалась 7–12 баллов. В дополнение к стандартному протоколу лечения они получали исследуемый лекарственный препарат Церебролизин или физиологический раствор 50 мл/сутки в течение 10 дней, а затем еще 2 дополнительных курса лечения этими же средствами в дозе 10 мл/сутки в течение 10 дней). Критерии эффективности оценивали на 10, 30, 90-й день после ЧМТ в соответствии с принципом а priori упорядоченных гипотез с помощью многомерного направленного теста, отражающего глобальный статус пациентов после ЧМТ. В исследование были включены 142 пациента, из них у 139 проводилась формальная оценка состояния (средний возраст = 47,4, 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, продемонстрировали эффект «от малого до среднего» в пользу Церебролизина, который был статистически достоверным на 90-й день. (МУ= 0,59, 95% ДИ 0,52–0,66, P = 0,0119). Показатели безопасности и переносимости были сопоставимы между группами лечения.

ВЫВОДЫ: исследование подтверждает предыдущие положительные эффекты мультимодального биологического агента Церебролизина в плане его влияния на общий исход ЧМТ средней и тяжелой степени, результаты исследования нужно оценивать и обобщать в сочетании с имеющимися данными литературы. Из данного широко-масштабного 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, обобщение Вэй-Лачин.

ABSTRACT

INTRODUCTION. 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 (GCS) 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 90, 30, and 10 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 GCS = 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_{combined} = 0.59, 95% CI 0.52 to 0.66, P = 0.0119). Safety and tolerability observations were comparable between treatment groups.

CONCLUSION. 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.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространённым видам повреждений и составляет до 50% всех видов травм; в последние десятилетия характеризуется тенденцией к росту. Среди причин черепно-мозговой травмы первые места занимают бытовой и дорожно-транспортный травматизм. 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. На нейрореабилитацию после ЧМТ затраты оцениваются более 35 миллиардов долларов в год, суммарные потери общества от утраты трудоспособности и затраты на обеспечение медицинской помощи пострадавшим составляют около 100 миллиардов долларов в год. Общая летальность при тяжелой черепно-мозговой травме достигает 65–70%, а 50% пострадавших, перенёсших черепно-мозговую травму, в той или иной степени утрачивают трудоспособность. В России частота встречаемости ЧМТ составляет, в среднем, 400–500 на 100 тыс. населения ежегодно. За последние 15 лет в России смертность от ЧМТ вышла на 2 место, обогнав онкологические заболевания. Черепно-мозговая травма чаще наблюдается в наиболее трудоспособном возрасте — от 20 до 50 лет и чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

При ЧМТ в патогенезе морфологических нарушений значительную роль наряду с непосредственным повреждением нервных элементов играют гипоксические и дисметаболические нарушения. ЧМТ, особенно тяжелая, вызывает расстройства дыхания и кровообращения, что усугубляет имеющиеся дисрегуляторные церебральные нарушения и, в совокупности, приводит к более выраженной гипоксии мозга. Церебролизин обладает мультимодальным механизмом действия, обеспечивая переход от непосредственных нейропротекторных процессов к долгосрочному нейровосстановлению путем стимуляции нейротрофичности, нейропластичности и нейрогенеза. Повторные и длительные курсы лечения Церебролизином приводили к повышению эффективности терапии, особенно в отношении когнитивных и поведенческих функций. Цель исследования заключалась в том, чтобы выяснить, приведет ли такая схема лечения Церебролизином к улучшению процесса восстановления пациентов, перенесших черепно-мозговую травму

Исследование CAPTAIN II представляет собой фазу III b/IV, одноцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, клиническое исследование, которое проводилось при поддержке компании ЭВЕР. В исследовании приняли участие ведущие специалисты в области нейрохирургии, неврологии и медицинской психологии Румынии, Австрии, Германии. Постоянно меняющиеся модели и механизмы травматизма, вызванные старением населения земли, привели к необходимости понять основные процессы, приводящие к вторичному повреждению мозга и разработать препараты и технологии, которые могут способствовать восстановлению нейронов и нейрогенезу при ЧМТ.

Исследование CAPTAIN II подтвердило, что Церебролизин при тяжелой и средней ЧМТ к 90 дню улучшает исход по сравнению с плацебо.

Предыдущие клинические испытания имели серьезные стратегические недостатки в методологическом подходе (в частности исследование IMPACT и CAPTAIN I), основной проблемой являлось то, что терапевтические парадигмы были сосредоточены исключительно на супрессивных нейропротекторных препаратах, а не на изучении путей неврологического восстановления. По сути исследования CAPTAIN являются первыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых использовалось, многомерная оценка исхода ЧМТ на основе полных шкал исходов. Была использована расширенная версия GOS, что позволило получить более высокую чувствительность для выявления незначительных, но, тем не менее, значимых исходов, не теряя надежность исхода рейтинга. [1] Индекс ранней реабилитации Бартель дополнял комплекс, вводя соответствующие функциональные аспекты, которые позволили оценивать состояние пациентов на различных этапах реабилитации. Важно отметить также, что в данном исследовании были применены показатели физических результатов и эмоционального состояния при исходе, что позволило оценивать эффективность лечения и качество жизни самими пациентами. Подобный подход может использоваться в клинической практике на всех этапах реабилитации, начиная с нейроанимационных отделений. Крайне важно, что доказана не только безопасность применения высоких доз Церебролизина, но и клиническая эффективность по сравнению с принятыми ранее в клинической практике дозировками 2, 5, 10 мл. Применение Церебролизина в указанных

высоких дозировках (50, 10, 30 мл) позволит добиться более значимых результатов в лечении и реабилитации после средней и тяжелой ЧМТ.

Патофизиология ЧМТ состоит из комплексного каскада первичных и вторичных сосудистых, воспалительных и метаболических процессов, приводящих к астроглиальному и нейрональному повреждению [1, 2]. Решение проблемы нейропротекции и защиты мозга — одна из актуальных задач нейрохирургии и неврологии, до сих пор не существовало убедительных данных рандомизированных исследований ни для одного препарата, применяющегося в качестве нейропротектора. Клиническая фармакология предлагает ряд препаратов комплексного воздействия. С 70-х гг. XX века при повреждениях и заболеваниях ЦНС успешно применялся Церебролизин, как нейротрофик и нейропротектор, и даже кратковременно использовали высокие дозы при тяжелой ЧМТ для быстрого восстановления сознания. Только в 90-е гг. появились данные о нейропластическом действии препарата и активизации нейрогенеза, но результаты различных исследований были неоднозначны.

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 [1–5], 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 [5].

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 [6]. 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 [7], и определения вмешательств, которые могут способствовать нейровосстановлению после ЧМТ [8, 9]. Препаратом с потенциальным благоприятным воздействием на процесс восстановления после ЧМТ является Церебролизин — комбинация пептидов (активных фрагментов нейротрофических факторов) и аминокислот, полученных из высокоочи-

щенных белков мозга, не содержащих липидов, что способствует нейропротекции и нейровосстановлению: нейротрофической стимуляции (выживание и поддержание фенотипа высококодифференцированных 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 Рэнкина [11] также этот биологический препарат продемонстрировал улучшение когнитивных функций выборки пациентов с ЧМТ легкой степени [12].

Применение низкомолекулярных биологических активных пептидов в структуре фармакологической терапии у пациентов с тяжелым поражением головного мозга является одним из перспективных направлений. В числе возможных механизмов действия рассматривается увеличение уровня нейротрофических факторов (нейротрофинов), в частности BDNF. Корреляция уровня BDNF с хорошим клиническим исходом отмечена у пациентов с психозами, острыми нарушениями кровообращения головного мозга. Опубликованы экспериментальные данные указывающие на то, что введение нейротрофических факторов, таких как BDNF, глиальный нейротрофический фактор (GDNF), фактор роста нервов (NGF), может быть связано с улучшением регенерации нерва после травмы центральной нервной системы различной этиологии. Проводятся исследования эффективности терапии Церебролизином в сочетании с нейромедиаторными препаратами (амантадин, золпидем). Промежуточные результаты указывают на улучшение показателей при оценке по шкале восстановления сознания (CRS-R) после курса терапии Церебролизином в сочетании с амантадином у пациентов с поражением головного мозга различной этиологии.

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 г Клуж-Напока, Румыния (№ 714/07.03.2013). Полный протокол исследования доступен в реестре 1SRCT4 (Nq 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 Церебро-

Таблица 1

Критерии включения и исключения, используемые для зачисления пациентов в исследование CAPTAIN II

Критерии включения	Критерии исключения
<p>Клиническая диагностика ЧМТ и оценка состояния ШКТ 7–12 на момент госпитализации.</p> <p>Выполнялась интубация/седация/фиксация пациента на догоспитальном этапе. Если перед их проведением квалифицированный персонал проводил оценку состояния пациента по ШКТ.</p> <p>Изолированная ЧМТ (оценка состояния других участков тела по сокращенной шкале повреждений (AIS) ≤ 2).</p> <p>КТ (классификация Marshal) от I до VI (от диффузного повреждения до неустраняемого массивного повреждения).</p> <p>Индекс Карновского перед травмой — 100. Если соответствующая информация не была доступной 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 индекса Карновского пациент был исключен из исследования и лечение прекращалось.</p> <p>Возраст от 18 до 80 лет.</p> <p>Возможность предоставления письменного информированное согласие на участие в исследовании.</p> <p>По мнению исследователя, пациент способен соблюдать требования протокола на протяжении всего исследования.</p> <p>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).</p> <p>Пациенты с повреждением спинного мозга.</p> <p>Наличие в анамнезе внутричерепных вмешательств, а также ишемического или геморрагического инсульта.</p> <p>Наличие таких заболеваний, как рак, гематологические заболевания, патология почек, печени, сердечно-сосудистые заболевания, ревматоидный артрит эпилепсия, признаки дегенеративных или воспалительных заболеваний нервной системы (например, болезнь Альцгеймера, Паркинсона).</p> <p>Пациенты с хорошо контролируемым диабетом и артериальной гипертензией были включены в исследование, если у них не было признаков вторичного повреждения органов.</p> <p>Пациенты, длительно получающие глюкокортикоидами, блокаторами Ca⁺-каналов, антидепрессантами, антипсихотическими или ноотропными препаратами.</p> <p>Любое неврологическое или неневрологическое состояние, не зависящее от ЧМТ, которое может повлиять на функциональный исход или другие показатели эффективности.</p> <p>Повреждение ведущей (доминирующей) верхней конечности, которое, по мнению исследователя, влияет на когнитивные или другие показатели исхода.</p> <p>Четкие клинические признаки интоксикации, которые, по мнению исследователя, влияют на оценку.</p> <p>Наличие, по мнению исследователя, признаков какой-либо зависимости.</p> <p>Пациенты с проникающей травмой головного мозга</p>

лизна на общие и нейроккогнитивные 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 у пациентов после ЧМТ. В исследовании также документировались неблагоприятные события и смертность от любой причины. Поскольку единичный показатель оценочной шкалы не способен полноценно отразить многомерную природу исхода ЧМТ, использование ряда показателей в комплексе рассматривалось в исследовании более подходящим для оценки широкого спектра возможных последствий ЧМТ. Рекомендации Международной миссии по оценке прогноза и дизайну клинических исследований при ЧМТ (IMPACT), учитывались исследователями в многомерном анализе с использованием полноценных прогностических шкал, включая инструменты для оценки тревоги и депрессии.

Пациенты получали препарат в соответствии с критериями включения и исключения, в течение 4-х часов после травмы по 50 мл в/в в сутки с 1–10 день исследования и далее исследование проводилось в течение 90 дней после травмы. Отличительной чертой дизайна исследования была схема лечения, которая включала два дополнительных десятидневных курса введения Церебролизина в суточной дозе 10 мл через 30 и 60 дней после травмы.

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 соответствии с руководством по биостатистике. 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 пациенту, 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 препа-

рата 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

Первичный комплекс данных по исходу

Первичный многомерный комплекс данных по исходу на 30 день и 90 день на этапе восстановления состоит из восьми измерений, включающих 13 отдельных переменных анализа (пять из восьми измерений, состоящих из двух независимых подшкал в каждом):

1. Шкала исходов Глазго — Расширенная (GOSP) [13, 14], все осмотры;
2. Индекс ранней реабилитации Бартела [15], все осмотры;
3. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [16], все осмотры;
4. PSI (Индекс скорости обработки информации, шкала умственных способностей взрослых по Векслеру) [17–20], 2 подшкалы, все осмотры;
5. Словесно-цветовой тест Струпа — версия Виктория (VST) [21], две подшкалы, все осмотры;
6. Повторение цифр (шкала умственных способностей взрослых по Векслеру) [16], две подшкалы, день 30, день 90;
7. Тест цветowych дорожек [21], две части, день 30, день 90;
8. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [23, 24], две подшкалы, день 30, день 90.

Первичные исходы

Комплекс из первых пяти шкал исхода применялся на 10-й день после травмы головного мозга (т.е. фаза нейропротекции) отдельно с помощью многомерного направленного тестового подхода, отражающего глобальный статус пациентов в этот ранний момент времени после ЧМТ.

Критериями безопасности были жизненно важные признаки (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела, вес), электрокардиограмма, лабораторные анализы (анализ крови, анализ мочи), неврологическая оценка (психический статус, речь, черепные нервы, двигательная функция, мышечные рефлексы, чувствительность, произвольные движения), физическая оценка, сопутствующие лекарства и побочные эффекты.

Прогностическая степень риска включения (BPRS), высокопроверенная и взвешенная прогностическая шкала, была рассчитана для получения показателя неоднородности исследуемой популяции [25]. Эта шкала включает критерии, рекомендованные группой IMPACTstudy [6, и имеет семь предикторов исхода, полученных до рандомизации: возраст, моторная оценка, компьютерная томография, реактивность зрачков, гипоксия, гипотензия и травматическое субарахноидальное кровоизлияние.

Определение изучаемой популяции

Популяция начавших лечение (ITT), используемая для всех анализов эффективности, включала пациентов, у которых была хотя бы одна доза препарата и хотя бы один осмотр после исходного уровня, по крайней мере по одному первичному критерию эффективности

В качестве исследовательского подхода был проведен анализ чувствительности набора данных для каждого протокола (PP). Популяция PP включала всех пациентов, которые были пригодны для оценки ITT и которые, кроме того, не показали значительных отклонений от протоколов. В состав популяции для оценки безопасности входили все пациенты, у которых была хотя бы одна доза изучаемого препарата и один последующий контакт с исследователями.

Статистический анализ

В качестве первичного метода анализа использовалась непараметрическая оценка эффектов обработки лечения, не зависящая от типа данных и распределения выборки, с тем чтобы свести к минимуму нереалистичные допущения относительно распределения данных, такие как нормальность или однородность дисперсий [27]. Многомерный анализ был выполнен с использованием процедуры Вэй–Лачина [29], многомерного обобщения теста Уилкоксона–Манна–Уитни, в котором учитывается корреляция между одномерными тестами Манна–Уитни для каждого исхода, для получения общего среднего оценка клинического состояния, который подходит для проверки на различия между группами лечения.

Принцип априорных упорядоченных гипотез использовался для контроля кратности за множественными временными точками (дни 90, 30, 10). В соответствии с Руководящим принципом E9 ICH результаты представлены в виде значений P и в качестве мер размера эффекта с соответствующими доверительными интервалами [30]. Соответствующими показателями для статистики Манна–Уитни являются 0,29 (большая неполноценность), 0,36 (средняя неполноценность), 0,44 (малая неполноценность), 0,5 равенства, 0,56 (малое превосходство), 0,64 (среднее превосходство) и 0,71 (большое превосходство) [31].

Для устранения недостающих значений для шкал исхода из-за неспособности пациентов завершить работу из-за смерти или неврологических последствий ЧМТ, была введена система расчета по наихудшему сценарию. Для отсутствующих данных, не связанных с ЧМТ, и в связи с травмами в других анатомических регионах была произведена замена последнего значения перцентиля. Если ранее никаких последующих измерений не проводилось, шкала исходов не составлялась, как это определено в протоколе, за исключением умерших пациентов. В случае стабильных низких оценок по ШИГ при 1 и 3 осмотре (тяжелая инвалидность или хуже), отсутствующие значения во время последнего осмотра по любой причине, за исключением смерти, заменялись на данные, полученные во время последнего наблюдения, а не на последний перцентиль.

Расчет размера выборки

Размер выборки был определен на основе односторонней ошибки типа I, определенной как $\alpha = 0,05$, 90% статистической мощности, двухэтапной процедуры по Bauer и Kohne [32–34], статистика Манна–Уитни (MW) = 0,64 (разница «среднего размера» [35]). Также для определения размера выработки на основе результатов исследований ЧМТ были рассмотрены оцененные корреляции между единичными шкалами результатов, включенные в глобальную статистику и рекомендации по дополнительным шкалам, представленные наблюдательным советом исследования CAPTAIN [37]. 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 по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

Первичный анализ (ITT-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 ITT-популяции (табл. 2).

Обсуждение.

Исследование CAPTAIN II показывает, что после средней и тяжелой ЧМТ лечение Церебролизином улучшает общий исход на 90 день по сравнению с плацебо, подтверждая результаты предыдущего исследования, проведенного в выборке азиатских пациентов [35]. В нашем исследовании был использован многомерный комплекс данных исходов, состоящий из восьми доменов: измерения общего исхода, когнитивной скорости, внимания и депрессии. Помимо общего эффекта во всем многомерном комплексе, с превосходством Церебролизина над плацебо, через 90 дней после включения был обнаружен статистически положительный эффект по шести индивидуальным шкалам исходов.

Путь, который привел к гипотезе о том, что Церебролизин может улучшить восстановление после повреждения головного мозга в результате ЧМТ, и разработка клинических испытаний начались в 2003 году, когда небольшие поисковые исследования показали положительное влияние Церебролизина на когнитивные функции, клинический исход и показатели ЭЭГ у пациентов после ЧМТ [39–41]. Различные ретроспективные когортные исследования [8] свидетельствуют о потенциально благотворном эффекте Церебролизина. Большое когортное исследование, проведенное в 2015 году, в котором было зарегистрировано 615 пациентов с ЧМТ, продемонстрировало более высокие показатели по ШИГ и по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получающих лечение Церебролизином, по сравнению с осмотром на 10 день после травмы при легкой ЧМТ, на 10 и 30 день при средней и тяжелой ЧМТ [41].

В моделях на крысах с ЧМТ был показан возможный полезный потенциал Церебролизина в улучшении когнитивных показателей за счет снижения уровня белка — предшественника амилоида, астроглиоза и сти-

Таблица 2

Исходные демографические характеристики ITT-популяции

Показатель	Всего, n = 139	Церебролизин, n = 80	Плацебо, n = 59
Мужской пол, число (%)	123 (88,5)	72 (90,0)	51 (86,4)
Средний возраст, лет (SD)	47,4 (17,3)	46,4 (17,1)	48,8 (17,6)
Средний BPRS (SD)	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)
Средний показатель по AIS в области лица (SD)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)	1,3 (0,5)
Средний показатель по AIS в других областях тела (максимальный балл) (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)
Средний суммарный показатель по ШКГ при поступлении (SD)	10,4 (1,4)	10,2 (1,5)	10,6 (1,3)
Средний показатель двигательных функций по ШКГ (SD)	4,6 (0,6)	4,6 (0,6)	4,7 (0,5)
Средний суммарный показатель по ШКГ до лечения (SD)	10,9 (1,4)	10,8 (1,4)	11,0 (1,3)
Средний показатель двигательных функций по ШКГ до лечения (SD)	4,8 (0,4)	4,8 (0,6)	4,8 (0,4)

Примечания: BPRS — прогностическая шкала исходного риска; AIS — сокращенная шкала повреждений; SD — стандартное отклонение.

мулирования нейрогенеза в зубчатой извилине [43–44]. Кроме того, Церебролизин может редуцировать функциональный дефицит, изменить проницаемость гемато-энцефалического барьера и повреждения головного мозга после ЧМТ у крыс [45]. Исследования на животных также позволили получить знания в области о соотношении «доза-ответ», предполагая потенциал мультимодального биологического агента при легкой ЧМТ [46], что впоследствии было подтверждено в клиническом испытании [12]. Также эти экспериментальные исследования дали возможность изучить новые аспекты ведения и доставки лекарственного средства, такие как применение наночастиц, полиактида-коггиколита. [47].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2016 году, впервые были представлены ингибитор синтазы оксида азота, статины, N-ацетилцистеин, энзогенон и Церебролизин в качестве нейропротективных средств для улучшения функциональных исходов после ЧМТ [48]. Два года спустя El Sayed et al. опубликовали метаанализ Церебролизина, цитиколина и парацетама который показал достоверное превосходство первого: было отмечено когнитивное улучшение и увеличение баллов по ШКГ в три раза [49]. В метаанализе 2018 года, в котором рассматривался Церебролизин, сделан вывод, что этот препарат улучшает функциональные исходы, оцениваемые по ШКГ и модифицированной шкале Рэнкина, у пациентов после ЧМТ, но подчеркивается ограничение имеющихся доказательств: выраженное влияние когортных исследований и отсутствие клинических испытаний [11].

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 прогнозу и анализу клинических исследований (IMPACT) при ЧМТ [4]. 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, с обеспечением процессов нейротрофичности, нейропластичности и нейрогенеза [50, 65].

Исследования CAPTAIN были первыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых использовалась настоящая многомерная оценка исхода ЧМТ на основе полных шкал исходов. После тщательного рассмотрения нескольких доступных статистических методов для сравнения, двух групп по более чем

одному результату [28, 36, 51–56], следуя современным рекомендациям [26, 57, 64], выбрали надежный, непараметрический, корреляционно-чувствительный многомерный подход для оценки и классификации результатов, основанный на процедуре объединения Wei–Lachin, которая представляет собой обобщение 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.

При отличной исходной сопоставимости между группами (средний возраст — 47,4 года, средний балл по ШКГ — 10,4 и средний прогностический показатель исходного риска — 2,6), результаты исследования CAPTAIN II подтверждают положительные эффекты и безопасность Церебролизина, полученные в первом исследовании данной серии. В то время как в предыдущих исследованиях для оценки глобального функционального статуса использовалась шкала функциональной независимости (FIM) [9], ШИГ и модифицированная шкала Рэнкина [12], а для оценки когнитивной функции использовалась только краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [13], 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, с более высокой чувствительностью можно выявить минимальные, но значимые изменения исходов без потери достоверности [58]. Дополняет комплекс показатель индекса Бартел в раннем периоде реабилитации, представляя функциональные аспекты, которые помогут легко дифференцировать пациентов на различных этапах реабилитации [59]. 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 [18], избирательное внимание [21], рабочая память [17] или процесс контроля внимания [22].

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 [60], а другие высокочувствительные нейропсихологические шкалы оценивались только на 30-й и 90-й день (рис. 1).

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 (день 90) (рис. 2).

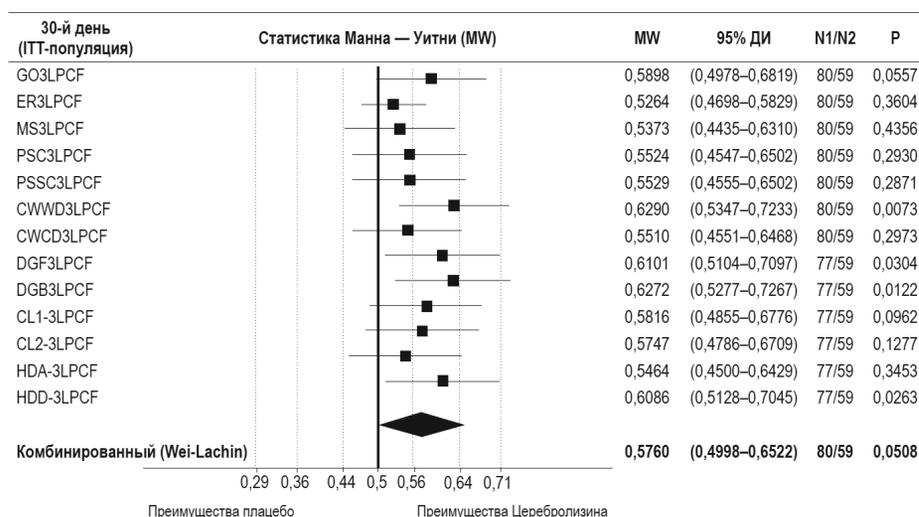


Рисунок 1. Подтверждающий многомерный комплекс исходов на 30-й день (ранняя фаза восстановления), процедура Wei-Lachin, ITT-популяция

Примечания: N1 — количество пациентов группы активного лечения; N2 — количество пациентов группы плацебо; GO3LPCF — расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-Р); ER3LPCF — индекс Бартел в раннем реабилитационном периоде; MS3LPCF — краткая шкала оценки психического статуса; PSC3LPCF — 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 оценка депрессии; визит №3 — 30-й день.

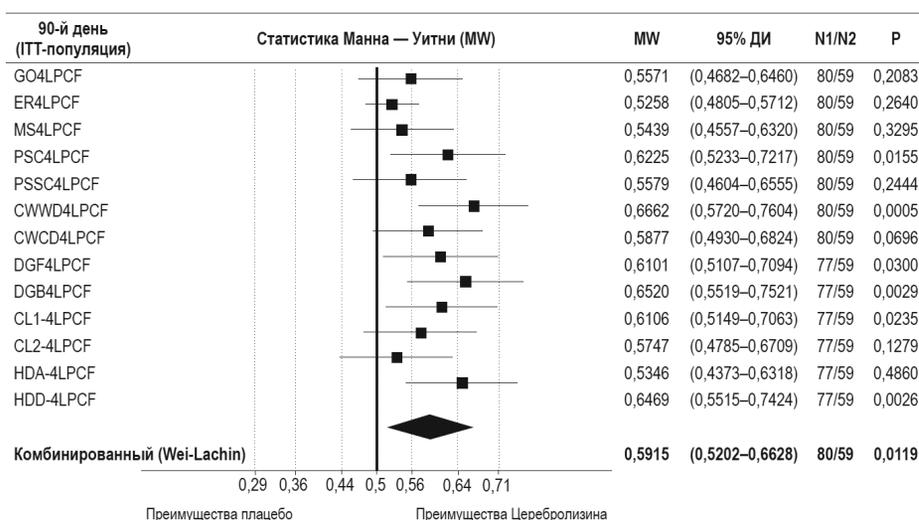


Рисунок 2. Подтверждающий многомерный комплекс исходов на 90-й день (ранняя фаза восстановления), процедура Wei-Lachin, ITT-популяция

Примечания: N1 — количество пациентов группы активного лечения; N2 — количество пациентов группы плацебо; GO3LPCF — расширенная шкала исходов Глазго (ШИГ-Р); ER3LPCF — индекс Бартел в раннем реабилитационном периоде; MS3LPCF — краткая шкала оценки психического статуса; PSC3LPCF — 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 оценка депрессии; визит №4 — 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, запоминание чисел в прямом порядке, тесте цветных дорожек 1, и эффектом в диапазоне «от среднего до большого», полученным в словесно-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 физическое и эмоциональное состояние. Этот подход в будущем может быть дополнен субъективной оценкой качества жизни с помощью таких инструментов, как QOLIBRI [61–63], 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 исследований должны оцениваться в совокупности с данными, имеющимися в литературе, для того чтобы улучшить общий уровень понимания терапевтических возможностей для пациентов с ЧМТ.

Заключение

Анализ современных исследований по фармакологическим препаратам для пациентов после ЧМТ средней и тяжелой степени показал, что последние клинические исследования продолжают фокусироваться на парадигмах супрессивной, нейропротективной

терапии, основанной на препаратах с мономодальными механизмами действия [57, 64–65]. 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.

Применение Церебролизина во всех периодах восстановления при травматической болезни головного мозга позволяет улучшить как ранние, так и поздние функциональные исходы, способствуя нейрогенезу и улучшая нейропротекторный эффект. Применение данного препарата позволяет улучшить когнитивные исходы и способствовать более быстрой и полноценной динамике восстановления двигательных и координаторных нарушений. Остается один из дискуссионных вопросов — применение Церебролизина у больных с уже имеющимися эпилептическими припадками, а также изучение потенциальной возможности стимуляции эпилептогенеза. Для решения этих вопросов также необходимо консолидировать усилия специалистов, занимающихся данной проблематикой, что открывает новые горизонты в изучении эффектов Церебролизина. В целом, на сегодняшний день можно сказать, что использование нейротрофических и нейропротекторных свойств препарата позволяет в известной степени профилировать развитие посттравматических дегенеративных и атрофических процессов головного мозга.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID авторов

Иванова Наталья Евгеньевна — 0000-0003-2790-0191

Кондратьев Сергей Анатольевич — 0000-0001-5028-5938

Улитин Алексей Юрьевич — 0000-0002-8343-4917

Список литературы

1. Muresanu DF, Florian S, Hömberg V et al (2020) Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurological Sciences* T 16, № 1: 83–95. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>
2. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC (2013) The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech* 6: 1307–1315. <https://doi.org/10.1242/dmm.011585>
3. Thurman D, Guerrero J (1999) Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *JAMA* 282:954–957. <https://doi.org/10.1001/jama.282.10.954>
4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al (2017) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 80:6–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
5. Maas AIR, Roozenbeek B, Manley GT (2010) Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics* 7:115–126. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.022>
6. Maas AIR, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh G, Weir J, Lu J, Steyerberg EW, International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) Study Group (2013) Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol* 12:1200–1210. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70234-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70234-5)
7. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R (2008) Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 7:728–741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
8. Wong GKC, Zhu XL, Poon WS (2005) Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study. *Acta Neurochir Suppl* 95:59–60
9. Onose G, Muresanu DF, Ciurea AV, Daia Chendreanu C, Mihaescu AS, Mardare DC, Andone I, Spânu A, Popescu C, Dumitrescu A, Popescu M, Grigorean V, Ungur B, Marinescu F, Colibbeanu I, Onose L, Haras M, Sandu A, Spircu T (2009) Neuroprotective and

- consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. *J Med Life* 2:350–360
10. Muresanu D (2003) Neurotrophic factors. Libripress, Faringdon
 - Ghaffarpassand F, Torabi S, Rasti A, Niakan MH, Aghabaklou S, Pakzad F, Beheshtian MS, Tabrizi R (2019) Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15:127–135. <https://doi.org/10.2147/NDT.S186865>
 11. Chen C–C, Wei S–T, Tsai S–C, Chen XX, Cho DY (2013) Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg* 27:803–807. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.793287>
 12. Wilson JTL, Pettigrew LE, Teasdale GM (1998) Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 15:573–585. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>
 13. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N (1981) Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:285–293
 14. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the BARTHTEL index. *Md State Med J* 14:61–65
 15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
 16. Wechsler DW Adult Intelligence Scale (WAIS-III) Donders J, Warschausky S (1997) WISC–III factor index score patterns after traumatic head injury in children. *Child Neuropsychology — CHILD NEUROPSYCHOL* 3:71–78. <https://doi.org/10.1080/09297049708401369>
 17. Hawkins KA (1998) 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* 12:535–551. <https://doi.org/10.1076/clin.12.4.535.7236>
 18. Martin TA, Donders J, Thompson E (2000) Potential of and problems with new measures of psychometric intelligence after traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology* 45:402–408. <https://doi.org/10.1037/0090-5550.45.4.402>
 19. Lee TM, Chan CC (2000) Stroop interference in Chinese and English. *J Clin Exp Neuropsychol* 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)
 20. D’Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T (1996) Color trails test: professional manual. O Taesa, Psychological Assessment Resources
 21. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361–370
 22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002) The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52:69–77
 23. Hukkelhoven CWPM, Steyerberg EW, Habbema JDF et al (2005) Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J Neurotrauma* 22:1025–1039. <https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.1025>
 24. Maas AIR, Steyerberg EW, Marmarou A, McHugh G, Lingsma HF, Butcher I, Lu J, Weir J, Roozenbeek B, Murray GD (2010) IMPACT recommendations for improving the design and analysis of clinical trials in moderate to severe traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 7:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.020>
 25. LaVange LM, Durham TA, Koch GG (2005) Randomization-based nonparametric methods for the analysis of multicentre trials. *Stat Methods Med Res* 14:281–301. <https://doi.org/10.1191/0962280205sm397oa>
 26. Lachin JM (1992) Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations. *Stat Med* 11:1151–1170
 27. Wei LJ, Lachin JM (1984) Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations. *J Am Stat Assoc* 79:653–661. <https://doi.org/10.1080/01621459.1984.10478093>
 28. D’Agostino RB, Campbell M, Greenhouse J (2006) The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery. *Stat Med*
 29. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F (1988) Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care* 4:637–642
 30. Bauer P, Köhne K (1994) Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics* 50:1029–1041
 31. Bretz F, Koenig F, Brannath W, Glimm E, Posch M (2009) Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Stat Med* 28: 1181–1217. <https://doi.org/10.1002/sim.3538>
 32. Bauer P, Kieser M (1999) Combining different phases in the development of medical treatments within a single trial. *Stat Med* 18: 1833–1848
 33. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ
 34. Bagiella E, Novack TA, Ansel B, Diaz-Arrastia R, Dikmen S, Hart T, Temkin N (2010) Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the traumatic brain injury clinical trials network. *J Head Trauma Rehabil* 25:375–382. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181d27fe3>
 35. Poon W, Vos P, Muresanu D, Vester J, von Wild K, Hömberg V, Wang E, Lee TM, Matula C (2015) Cerebrolysin Asian Pacific trial in acute brain injury and neurorecovery: design and methods. *J Neurotrauma* 32:571–580. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3558>
 36. Poon W, Matula C, Vos PE, Muresanu DF, Steinbüchel N, Wild K, Hömberg V, Wang E, Lee TMC, Strilciuc S, Vester JC (2019) Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neurorecovery: CAPTAIN I-a randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial. *Neurol Sci*:1–13. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04053-5>
 37. Alvarez XA, Sampedro C, Pérez P, Laredo M, Couceiro V, Hernández A, Figueroa J, Varela M, Arias D, Corzo L, Zas R, Lombardi V, Fernández-Novoa L, Pichel V, Cacabelos R, Windisch M, Aleixandre M, Moessler H (2003) Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 18:271–278. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000085765.24936.9a>
 38. Alvarez XA, Sampedro C, Figueroa J et al (2008) Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury. *J Neural Transm (Vienna)* 115:683–692. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0024-9>
 39. Iznak EV, Iznak AF, Pankratova EA et al (2010) 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* 110:27–32
 40. Khalili H, Niakan A, Ghaffarpassand F (2017) Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: a historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg* 152:34–38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
 41. Muresanu DF, Ciurea AV, Gorgan RM et al (2015) A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of

- cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 14:587–599
42. Zhang Y, Chopp M, Zhang ZG et al (2019) Cerebrolysin reduces astrogliosis and axonal injury and enhances neurogenesis in rats after closed head injury. *Neurorehabil Neural Repair* 33:15–26. <https://doi.org/10.1177/1545968318809916>
43. Sharma HS, Zimmermann-Meinzingen S, Johanson CE (2010) 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* 1199:125–137. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05329.x>
44. Zhang Y, Chopp M, Gang Zhang Z, Zhang Y, Zhang L, Lu M, Zhang T, Winter S, Brandstätter H, Mahmood A, Xiong Y (2018) 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* 129:1295–1304. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS171007>
45. Ruozi B, Belletti D, Sharma HS, Sharma A, Muresanu DF, Mössler H, Forni F, Vandelli MA, Tosi G (2015) 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* 52:899–912. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9235-x>
46. Gruenbaum SE, Zlotnik A, Gruenbaum BF, Hersey D, Bilotta F (2016) Pharmacologic neuroprotection for functional outcomes after traumatic brain injury: a systematic review of the clinical literature. *CNS Drugs* 30:791–806. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0355-2>
47. El Sayed I, Zaki A, Fayed AM et al (2018) A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* 41:427–438. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0775-y>
48. Muresanu DF (2009) Neuroplasticity and neurorecovery. *Stroke*: 37–49. <https://doi.org/10.1159/000210271>
49. Bagiella E (2009) Clinical trials in rehabilitation: single or multiple outcomes? *Arch Phys Med Rehabil* 90: S17–S21. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.08.133>
50. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, Ellenbogen RG, Britz GW, Schuster J, Lucas T, Newell DW, Mansfield PN, Machamer JE, Barber J, Dikmen SS (2007) Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 6:29–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70630-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70630-5)
51. Dimitrenko A, Tamhane AC, Bretz F (2010) Multiple testing problems in pharmaceutical statistics. Chapman & Hall
52. O'Brien PC (1984) Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* 40:1079–1087
53. Lu M, Tilley BC, NINDS t-PA Stroke Trial Study Group (2001) 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* 20:1891–1901. <https://doi.org/10.1002/sim.841>
54. Huang P, Woolson RF, O'Brien PC (2008) A rank-based sample size method for multiple outcomes in clinical trials. *Stat Med* 27: 3084–3104. <https://doi.org/10.1002/sim.3182>
55. Farzanegan GR, Derakhshan N, Khalili H, Ghaffarpasand F, Paydar S (2017) 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* 44:143–147. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.010>
56. Weir J, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Lingsma HF, McHugh G, Roozenbeek B, Maas AI, Murray GD (2012) Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale? *J Neurotrauma* 29:53–58. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2137>
57. Rollnik JD (2011) The Early Rehabilitation Barthel Index (ERBI). *Rehabilitation (Stuttg)* 50:408–411. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273728>
58. Prince C, Bruhns ME (2017) Evaluation and treatment of mild traumatic brain injury: the role of neuropsychology. *Brain Sci* 7. <https://doi.org/10.3390/brainsci7080105>
59. Truelle J-L, Koskinen S, Hawthorne G, Sarajuuri J, Formisano R, von Wild K, Neugebauer E, Wilson L, Gibbons H, Powell J, Bullinger M, Höfer S, Maas A, Zitnay G, von Steinbuechel N, Qolibri Task Force (2010) Quality of life after traumatic brain injury: the clinical use of the QOLIBRI, a novel disease-specific instrument. *Brain Inj* 24:1272–1291. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.506865>
60. von Steinbuechel N, Wilson L, Gibbons H et al (2010) Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J Neurotrauma* 27:1157–1165. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1077>
61. von Steinbuechel N, Wilson L, Gibbons H et al (2010) Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale development and metric properties. *J Neurotrauma* 27:1167–1185. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1076>
62. Skolnick BE, Maas AIR, Narayan RK, Steering Committee SYN-APSE (2015) Progesterone in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 372:1767. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1503138>
63. Dorer CL, Manktelow AE, Allanson J, Sahakian BJ, Pickard JD, Bateman A, Menon DK, Stamatakis EA (2018) Methylphenidate-mediated motor control network enhancement in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj* 32:1040–1049. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1469166>
64. Ghalaenovi H, Fattahi A, Koohpayehzadeh J, Khodadost M, Fatahi N, Taheri M, Azimi A, Rohani S, Rahatlou H (2018) The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. *Brain Inj* 32:1050–1055. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1476733>
65. Ходанович М. Ю., Кисель А. П., Восстановительный посттравматический нейрогенез: перспективы клинического применения. *Трансляционная медицина*, 2016, т. 3, с. 32–39.