

УДК

Chun-Chung CHEN<sup>1,2</sup>, Sung-Tai WEI<sup>1</sup>, Shiu-Chiu TSAIA<sup>1</sup>, Xian-Xiu CHEN<sup>3</sup>, Der-Yang CHO<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Department of Neurosurgery, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan<sup>2</sup> College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan<sup>3</sup> Institute of Public Health, China Medical University, Taichung, Taiwan

## ЦЕРЕБРОЛИЗИН УСИЛИВАЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Резюме.** У взрослых легкое травматическое повреждение головного мозга (ЛТПГМ) часто приводит к нарушению когнитивных функций, что влечет за собой психологические последствия в будущем. Церебролизин является ноотропным средством и может достоверно улучшать когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и инсультом. Цель настоящего исследования сводилась к тому, чтобы изучить, как лечение Церебролизином влияет на восстановление когнитивных функций после легкого травматического повреждения головного мозга (двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное пилотное исследование фазы II). Пациенты с травмой головы, которых в течение 24 ч доставляли в нашу клинику, проходили скрининг; их включали в исследование в том случае, если они были в сознании и у них было внутричерепное контузионное кровоизлияние. С июля 2009 г. по июнь 2010 г. в исследование было включено в общей сложности 32 пациента. Пациенты были рандомизированы к получению Церебролизина (группа А: одна внутривенная инфузия 30 мл Церебролизина в день длительностью 60 мин в течение 5 дней) или плацебо (группа Б: физиологический раствор, доза и режим введения — как в группе А). Первичные конечные точки исследования определяла разница в выраженности когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и скрининговой шкале для оценки когнитивных способностей (CASI) между значениями спустя 1, 4 и 12 недель после травмы и исходным уровнем. Все 32 пациента завершили исследование. Для группы А разница в значении по шкале CASI между 12-й неделей и исходным уровнем составила  $21,0 \pm 20,4$  балла, что было достоверно больше по сравнению с аналогичными изменениями в группе Б —  $7,6 \pm 12,1$  балла ( $p = 0,0461$ ). Кроме того, функция рисования (один из доменов шкалы CASI;  $p = 0,0066$ ) на 4-й неделе и вместе функция рисования ( $p = 0,0472$ ) и долгосрочная память (один из доменов шкалы CASI;  $p = 0,0256$ ) на 12-й неделе были достоверно лучше у пациентов, получавших лечение Церебролизином. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что Церебролизин улучшает когнитивные функции у пациентов с ЛТПГМ спустя 3 месяца после травмы, особенно долгосрочную память и функцию рисования.

**Ключевые слова:** контузия головного мозга, Церебролизин, скрининговая шкала для оценки когнитивных способностей, травма головы, травматическое повреждение головного мозга.

### Введение

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) является лидирующей причиной инвалидизации и смерти и ответственно за большой отрезок жизни, проведенный пациентами в состоянии инвалидизации [1]. Около 80 % ТПГМ носит легкий характер, и у взрослых легкое травматическое

повреждение головного мозга (ЛТПГМ) часто приводит к нарушению когнитивных функций [2, 3]. А это, в свою очередь, приводит к проблемам с обучением, социальной адаптацией и нежелательным социальным последствиям в ближайшем или отдаленном будущем [3–5]. В одном из исследований было сообщено, что у 48 % молодых людей с ЛТПГМ на-

блюдается умеренная или тяжелая инвалидизация спустя 1 год после травмы [6]. Таким образом, успешность лечения ЛТПГМ имеет как медицинское, так и социальное значение.

Ноотропами называют лекарственные средства, которые активируют нейротрофические факторы головного мозга, стимулируют восстановление нервной ткани (т.е. процессы нейропластичности) и восстанавливают структуру и функцию головного мозга после ТПГМ. Пептидный препарат Церебролизин является ноотропным средством, получаемым биотехнологическим путем стандартизированного ферментативного расщепления очищенных белков головного мозга свиней. Он улучшает потребление кислорода в нейронах, уменьшает концентрацию молочной кислоты в мозге и снижает концентрацию активных форм кислорода [7, 8]. Церебролизин приводит к достоверному улучшению когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера и ТПГМ [9–11]. Недавно были опубликованы результаты проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, в котором были изучены безопасность и эффективность комбинированной терапии алтеплазой (rt-PA) и Церебролизином при остром ишемическом полушарном инсульте. В этой работе были получены нейтральные результаты в отношении конечной точки исследования, которая отражала эффективность терапии. Однако в подгруппе тяжело пораженных пациентов была отмечена тенденция к более благоприятному исходу на фоне совместного введения обоих препаратов [12].

Была обнаружена взаимосвязь между нарушениями, выявляемыми при визуализации головного мозга, и нейропсихологической дисфункцией (память, внимание и исполнительные навыки) спустя 3 месяца после ЛТПГМ [13]. Это свидетельствует о том, что во время отсроченного восстановления происходят структурные изменения [13]. С учетом этого цель настоящего исследования сводилась к тому, чтобы оценить эффективность и безопасность Церебролизина у пациентов с ЛТПГМ, у которых на момент госпитализации были отмечены нарушения при визуализации головного мозга (внутричерепное контузионное кровоизлияние).

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены пациенты из нейрохирургического и реанимационного отделений университетской клиники Китайского медицинского университета в период с июля 2009 г. по июнь 2010 г. Все пациенты проходили скрининг в течение 24 ч после развития ТПГМ. Пациентов включали в исследование, если: 1) им было от 30 до 70 лет; 2) травма головы происходила не более 24 ч назад; 3) они были в сознании; 4) у них наблюдалось внутричерепное контузионное кровоизлияние, но не было необходимости в краниотомии; 5) наблюдалась изолированная травма головы, без повреждения каких-либо других частей тела; 6) они были способны дать письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациентов не включали в исследование, если: 1) у них наблюдался эпилептический

статус и/или большой судорожный припадок (grand mal); 2) они принимали полную дозу или длительную терапию антикоагулянтами; 3) у них наблюдались системные заболевания, такие как рак в терминальной стадии, почечная недостаточность, цирроз, тяжелая деменция или психоз; 4) они участвовали в других клинических исследованиях в течение последних 3 месяцев; 5) они были в сознании, но без внутричерепного кровоизлияния (контузии мозга); 6) у них было ТПГМ, требовавшее краниотомии, или были повреждены другие органы. Исследование было одобрено Комиссией по биоэтике университетской клиники Китайского медицинского университета, г. Тайчжун, Тайвань (№ протокола: DMR 98-IRB-047). При проведении исследования придерживались рекомендаций, изложенных в руководстве Международной конференции по гармонизации и надлежащей клинической практике [14]. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Рандомизация и распределение по группам

Случайные числа были сгенерированы с помощью компьютера (блоковая рандомизация с размером блоков 2 или 4) и помещены в запечатанные конверты. Каждому конверту был присвоен серийный номер в соответствии с последовательностью размещения случайных чисел. Затем каждый конверт последовательно вскрывали в соответствии с последовательностью госпитализации пациентов в наш центр исследования. Число внутри конверта определяло, в какую группу должен был быть распределен пациент.

В соответствии со схемой сбалансированной рандомизации пациенты были распределены к получению Церебролизина (группа А: одна внутривенная инфузия 30 мл Церебролизина в день длительностью 60 мин в течение 5 дней) или плацебо (группа Б: физиологический раствор, доза и режим введения — как в группе А).

### Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования служила разница в баллах по нескольким клиническим шкалам — между значениями спустя 1 неделю ( $7 \pm 2$  дня), 4 недели ( $28 \pm 4$  дня) и 12 недель ( $84 \pm 10$  дней) после травмы и исходными значениями на момент госпитализации. Мы использовали шкалы, предназначенные для оценки когнитивных функций: краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental Status Examination (MMSE)) и скрининговую шкалу для оценки когнитивных способностей (Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)). Оценку по этим двум шкалам выполняла медсестра, специально обученная для участия в клинических исследованиях и имевшая соответствующий опыт работы.

Шкала CASI была разработана для кросс-культуральных сравнений в кросс-национальных исследованиях, включающих популяции японского происхождения. В CASI осуществляется количественная оценка по девяти когнитивным субдоменам, включая внимание, ориентацию, краткосрочную память, долгосрочную память, языковые способности, рисование, беглость речи, абстрактное мышление и опера-

Таблица 1. Демографические и клинические данные

	Всего (n = 32)	Плацебо (n = 15)	Церебролизин (n = 17)	p
Возраст, лет	44,80 ± 16,36	42,30 ± 14,05	47,10 ± 18,29	0,4238
Пол: — женский — мужской	11 (34 %) 21 (66 %)	5 (33,33 %) 10 (66,67 %)	6 (35,29 %) 11 (64,71 %)	0,9072
Длительность госпитализации, дней	7,5 ± 2,1	7,1 ± 1,9	7,9 ± 2,3	0,9571

ционную способность мозга. CASI включает в себя элементы таких шкал, как MMSE, модифицированная краткая шкала оценки психического статуса (Modified Mini-mental State (3 MS)) и шкала деменции Хасегавы (Hasegawa Dementia Scale). Значения каждой из этих более кратких шкал могут быть получены по результатам CASI. Было показано, что значения MMSE, полученные по CASI, имеют коэффициент корреляции 0,92 при сравнении со стандартной MMSE [15].

### Статистический анализ

Демографические показатели сравнивали с помощью двухгруппового t-критерия Стьюдента в том случае, если они были непрерывными (возраст), и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), если они были категориальными (пол). Для оценки показателей, отражающих эффективность терапии, была использована intention-to-treat популяция (как правило, пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу тестируемых препаратов. — Прим. перев.). Показатели эффективности сравнивали в исходных условиях (день 1 (Д1), спустя 7 дней (Д7), спустя 4 и 12 недель (Н4 и Н12 соответственно)). Двухгрупповой t-критерий Стьюдента применялся отдельно для каждого сравнения. Учитывая возможность ненормального распределения, был применен также непараметрический критерий Манна — Уитни. Статистический анализ был выполнен с помощью программы SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина). Различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Исходная характеристика демографических данных

С июля 2009 г. по июнь 2010 г. в общей сложности 92 пациента прошло скрининг в течение 24 ч после развития ТПГМ. Из них 40 пациентов без внутримозгового кровоизлияния и 20 пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, требовавших краниотомии, не были включены в исследование. Таким образом, в настоящее исследование было включено 32 пациента. Исходная характеристика, отражающая возраст, пол и длительность госпитализации, достоверно не различалась между группой А (17 пациентов) и группой Б (15 пациентов) (табл. 1). Все 32 пациента завершили исследование. Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил  $44,80 \pm 16,36$  года (диапазон значений 30–75 лет), длительность госпитализации составила  $7,5 \pm 2,1$  дня (5–10 дней).

### Первичные конечные точки исследования

Исходные (Д1) значения по шкале CASI были одинаковы в обеих группах и составили  $65,3 \pm 27,2$  в группе А и  $75,1 \pm 11,1$  в группе Б ( $p = 0,1861$ ) (табл. 2). Разница значений по шкале CASI между 12-й неделей (Н12) и исходным уровнем (Д1) была достоверно выше в группе А по сравнению с группой Б ( $21,0 \pm 20,4$  и  $7,6 \pm 12,1$  соответственно;  $p = 0,0461$ ) (табл. 3).

В табл. 4 представлено сравнение выраженности когнитивных функций в каждой из контрольных точек исследования относительно исходного уровня (Д1). Нами были обнаружены достоверные различия по шкале MMSE при сравнении Д7, Н4 и Н12 относительно исходного уровня (Д1) в группе с Церебролизин:  $p = 0,024$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно. В этой же группе пациентов были получены достоверные различия при сравнении Н4 и Н12 относительно исходного уровня (Д1) по шкале CASI:  $p = 0,005$  и  $p = 0,003$  соответственно.

Результаты, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что в группе А наблюдались достоверно большие изменения значений в ряде доменов шкалы CASI по сравнению с группой Б. В частности, в группе А наблюдалась достоверно большая разница между точками Н4 и Д1 ( $p = 0,0066$ ) и точками Н12 и Д1 ( $p = 0,0472$ ) по сравнению с группой Б в подшкале «рисование». Кроме того, в группе А была отмечена достоверно большая разница между точками Н12 и Д1 ( $p = 0,0256$ ) по сравнению с группой Б в подшкале «долгосрочная память». Результаты статистического сравнения по остальным подшкалам также представлены в табл. 5. Не было обнаружено достоверно больших изменений в какой-либо из групп пациентов между точками Д7, Н4 и Н12 и исходным уровнем (Д1) по таким подшкалам, как «внимание», «ориентация», «краткосрочная память», «языковые способности», «беглость речи», «абстрактное мышление» и «операционная способность мозга» (табл. 5).

Как видно из табл. 2, обе группы имели одинаковые значения MMSE в исходных условиях ( $19,6 \pm 8,3$  в группе А и  $22,8 \pm 2,5$  в группе Б;  $p = 0,1431$ ). Из табл. 3 следует, что не было обнаружено достоверных различий между группами А и Б по изменению значений шкалы MMSE в точке Д7 относительно Д1, в точке Н4 относительно Д1 и точке Н12 относительно Д1 ( $p = 0,5431$ ,  $p = 0,3494$  и  $p = 0,111$  соответственно). Не было отмечено каких-либо выраженных побочных эффектов, которые бы требовали прекращения лечения Церебролизин.

## Обсуждение

Наши результаты свидетельствуют о том, что значение по шкале CASI в группе А (пациенты, получавшие Церебролизин) было аналогично таковому в группе Б (плацебо) в исходных условиях. Спустя 12 недель увеличение значения по шкале CASI было больше в группе А по сравнению с группой Б. При сравнении обеих групп не было обнаружено достоверных различий в приросте значения по шкале MMSE спустя 1 неделю, 4 недели и 12 недель после начала ЛТПГМ. Таким образом, нами был сделан вывод о том, что введение Церебролизина обеспечивает дополнительные преимущества при восстановлении пациентов с ЛТПГМ вследствие контузии головного мозга, если лечение данным препаратом начинается в течение 24 ч после получения

травмы. Если говорить более конкретно, то мы обнаружили, что лечение Церебролизином усиливает восстановление у пациентов когнитивных функций, касающихся рисования и долгосрочной памяти. В дополнение к этому был зафиксирован великолепный профиль безопасности Церебролизина; в целом лечение хорошо переносилось, и ни один из наблюдаемых побочных эффектов не был квалифицирован как связанный с приемом препарата.

Учитывая, что ежегодная частота ТПГМ составляет 180–250 случаев на 100 000 человек в США и 229 случаев на 100 000 человек в Англии [16], данную патологию следует признать большой проблемой общественного здравоохранения. В Тайване ежегодная частота ТПГМ составляет 151 случай на 100 000 человек; смертность — 7,3 случая на 100 000 человек

**Таблица 2. Результаты выполнения когнитивных тестов и сравнение между группами, получавшими Церебролизин и плацебо**

	Плацебо (среднее ± станд. откл.)	Церебролизин (среднее ± станд. откл.)	p
MMSE:			
— Д1	22,8 ± 2,5	19,6 ± 8,3	0,1431
— Д7	24,1 ± 3,3	20,9 ± 8,8	0,2168
— Н4	26,9 ± 1,3	24,4 ± 5,6	0,1237
— Н12	26,4 ± 3,0	25,8 ± 3,6	0,6513
CASI:			
— Д1	75,1 ± 11,1	65,3 ± 27,2	0,1861
— Д7	77,4 ± 9,7	67,6 ± 29,6	0,2532
— Н4	83,1 ± 5,5	75,6 ± 20,2	0,2034
— Н12	83,4 ± 6,9	82,5 ± 11,6	0,8089

**Таблица 3. Разница в результатах выполнения когнитивных тестов между 7-м днем, 4-й неделей, 12-й неделей после травмы и исходным уровнем (первый день)**

	Плацебо (среднее ± станд. откл.)	Церебролизин (среднее ± станд. откл.)	p
MMSE:			
— Д7 — Д1	1,2 ± 2,8	1,9 ± 2,7	0,5431
— Н4	4,1 ± 2,5	5,4 ± 4,3	0,3494
— Н12	3,5 ± 3,8	6,8 ± 6,5	0,111
CASI:			
— Д7	1,6 ± 6,8	5,2 ± 8,9	0,2361
— Н4	7,9 ± 11,6	13,3 ± 14,5	0,2809
— Н12	7,6 ± 12,1	21,0 ± 20,4	0,0461

**Таблица 4. Сравнение выраженности когнитивных функций в каждой из контрольных точек исследования относительно исходного уровня**

	Д1	Д7		Н4		Н12	
	(среднее ± станд. откл.)	(среднее ± станд. откл.)	p	(среднее ± станд. откл.)	p	(среднее ± станд. откл.)	p
MMSE:							
— плацебо	22,8 ± 2,5	24,1 ± 3,3	0,154	26,9 ± 1,3	0,000	26,4 ± 3,0	0,005
— Церебролизин	19,6 ± 8,3	20,9 ± 8,8	0,024	24,4 ± 5,6	0,001	25,8 ± 3,6	0,001
CASI:							
— плацебо	75,1 ± 11,1	77,4 ± 9,7	0,403	83,1 ± 5,5	0,018	83,4 ± 6,9	0,036
— Церебролизин	65,3 ± 27,2	67,6 ± 29,6	0,061	75,6 ± 20,2	0,005	82,5 ± 11,6	0,003

**Таблица 5. Разница в результатах оценки отдельных доменов шкалы CASI между 7-м днем, 4-й неделей, 12-й неделей после травмы и исходным уровнем (первый день)**

	Плацебо (среднее ± станд. откл.)	Церебролизин (среднее ± станд. откл.)	p
Долгосрочная память:			
— Д7	0,21 ± 1,53	0,64 ± 2,90	0,63
— Н4	-0,47 ± 1,60	0,71 ± 3,52	0,2652
— Н12	-0,57 ± 1,87	1,79 ± 3,91	0,0256
Краткосрочная память:			
— Д7	0,36 ± 2,17	1,79 ± 3,70	0,2242
— Н4	2,93 ± 3,03	3,21 ± 2,67	0,7937
— Н12	2,64 ± 3,13	4,43 ± 2,87	0,1279
Внимание:			
— Д7	-0,29 ± 1,33	0,00 ± 1,36	0,5782
— Н4	0,73 ± 1,71	1,36 ± 2,44	0,4293
— Н12	1,00 ± 1,47	1,43 ± 2,87	0,6249
Операционная способность мозга:			
— Д7	0,21 ± 2,83	1,14 ± 2,35	0,3538
— Н4	1,67 ± 2,64	2,14 ± 2,25	0,6063
— Н12	1,86 ± 2,03	2,36 ± 2,34	0,5514
Ориентация:			
— Д7	1,29 ± 3,20	1,29 ± 3,52	1
— Н4	1,67 ± 3,18	3,29 ± 3,97	0,2342
— Н12	2,29 ± 3,12	4,43 ± 5,69	0,2312
Абстрактное мышление:			
— Д7	0,71 ± 2,43	-0,07 ± 1,64	0,3253
— Н4	-0,33 ± 2,50	0,93 ± 2,62	0,195
— Н12	-0,21 ± 2,46	1,57 ± 2,47	0,0662
Языковые способности:			
— Д7	-0,07 ± 1,27	-0,14 ± 1,23	0,881
— Н4	0,87 ± 1,36	1,21 ± 2,61	0,6607
— Н12	0,71 ± 1,44	1,57 ± 2,79	0,3198
Рисование:			
— Д7	0,29 ± 1,64	-0,21 ± 2,52	0,5387
— Н4	0,20 ± 1,47	1,79 ± 1,42	0,0066
— Н12	0,57 ± 1,74	2,14 ± 2,54	0,0472
Беглость речи:			
— Д7	-1,14 ± 3,66	1,21 ± 2,33	0,0521
— Н4	0,73 ± 4,40	-0,93 ± 4,73	0,3356
— Н12	-0,71 ± 3,54	0,93 ± 3,05	0,1998

[17]. Чаще всего ТПГМ носит легкий характер, однако у многих пациентов остаются персистирующие симптомы [2, 3]. ЛТПГМ характеризуется различными клиническими индикаторами, такими как величина значения по шкале комы Глазго 13 баллов или выше и наличие сознания [18]. Существуют критерии для диагностики ЛТПГМ, разработанные Американским конгрессом по реабилитационной медицине и Всемирной организацией здравоохранения [19]. Наличие структурных изменений в головном мозге увеличивает риск отсроченного или неполного восстановления после травмы [20]. Lange и соавт. сообщили, что у больных с осложненным ЛТПГМ (т.е. у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием) наблюдалось ухудшение памяти и вербального обучения в остром периоде восстановления [21]. К признакам потенциально осложненной травмы относят: выявление патологии при визуализации головного мозга, перенесение в прошлом ЛТПГМ, большее соотношение LOC/РТА (посттравмати-

ческая амнезия/длительность утраты сознания), большую длительность первоначально развившихся симптомов и более молодой возраст [21]. В нашем исследовании мы выбрали ЛТПГМ с выявлением патологии при визуализации головного мозга (внутричерепное контузионное кровоизлияние), т.е. пациентов с признаками осложнения, чтобы оценить влияние Церебролизина на восстановление когнитивных функций после ЛТПГМ.

Результаты настоящего исследования оказались обнадеживающими, поскольку было обнаружено, что Церебролизин может ускорять восстановление когнитивных функций у пациентов с ЛТПГМ и церебральным контузионным кровоизлиянием спустя 12 недель после травмы. Одновременно в одном из поисковых исследований было показано, что введение Церебролизина приводило к снижению медленноволновой и увеличению быстроволновой активности на электроэнцефалограмме, что свидетельствует об усилении

когнитивных функций в задачах, связанных с вниманием и памятью [9]. Было также продемонстрировано положительное влияние Церебролизина на восстановление пациентов с умеренными и тяжелыми травмами головного мозга: у 67 % пациентов, получавших лечение данным препаратом, наблюдались более благоприятные исходы спустя 6 месяцев после терапии [11]. В нашем исследовании были получены в какой-то степени сходные результаты: когнитивные функции у пациентов с ЛТПГМ достоверно улучшались спустя 3 месяца после лечения Церебролизином. При этом функция рисования улучшалась на 4-й неделе и вместе функция рисования и долгосрочная память — на 12-й неделе. Во время исследования не было отмечено значимых побочных эффектов, что говорит о маловероятности их возникновения при назначении Церебролизина. То же самое наблюдалось и при назначении данного препарата для лечения деменции [10].

Необходимо отметить, что для нашего исследования был характерен ряд ограничений. Малый размер выборки — 32 пациента — не позволяет сделать надежные выводы об эффективности лечения. Как таковое наше исследование носило поисковый характер, цель которого сводилась к тому, чтобы сгенерировать гипотезы для будущих исследований. В нем был отмечен ряд тенденций плюс полученные результаты давали возможность оценить размеры групп, которые должны быть набраны в будущих исследованиях для получения достоверных результатов. Длительность лечения и самого исследования была короче, чем в других работах, оценивающих эффективность Церебролизина в лечении ЛТПГМ. Следовательно, более длительный период исследования может быть важной опцией при составлении протоколов последующих исследований.

## Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что лечение Церебролизином, начатое в течение 24 ч после развития ЛТПГМ с внутричерепным контузионным кровоизлиянием, может улучшать значение по шкале CASI, что говорит о способности данного препарата усиливать восстановление когнитивных функций после ЛТПГМ. Мы полагаем, что назначение Церебролизина в дополнение к стандартной терапии ЛТПГМ с внутричерепным контузионным кровоизлиянием вносит дополнительный вклад в борьбу с данной патологией.

## Список литературы

1. Fleming S., Ponsford J. Long term outcome after traumatic brain injury // *Br. Med. J.* — 2005. — 331. — 1419-20.
2. Kraus F., Chu L.D. *Epidemiology // Textbook of Traumatic Brain Injury / Ed. by Silver J.M., McAllister T.W., Yudofsky S.C. — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2005.*
3. Ruff R.M., Weyer J.C. Myths and mild traumatic brain injury // *Psychol Inj. Law.* — 2005. — 2. — 34-42.
4. Katz D.I., Alexander M.P. Traumatic brain injury. Predicting course of recovery and outcome for patients admitted to rehabilitation // *Arch. Neurol.* — 1994. — 51. — 661-70.
5. Prigatano G.P. Rehabilitation intervention after traumatic brain injury // *BNIQ.* — 1998. — 4. — 30-7.

6. Thornhill S., Teasdale G.M., Murray G.D. et al. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study // *Br. Med. J.* — 2000. — 320. — 1631-5.

7. Gromova O.A., Kudrin A., Kataev S.I., Mazina S.S., Volkov A. Effects of cerebrolisin on trace element homeostasis in the brain // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* — 2003. — 103. — 59-61.

8. Gromova O.A., Avdeenko T.V., Burtsev E.M., Skal'nyi A.V., Solov'ev O.I. Effects of cerebrolisin on the oxidant homeostasis, the content of microelements and electrolytes in children with minimal brain dysfunction // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* — 1999. — 98. — 27-30.

9. Anton A., Sampedr C., Perez P. et al. Positive effects of Cerebrolisin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — 18. — 271-8.

10. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K. et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of cerebrolisin for Alzheimer's Disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — 48. — 1566-71.

11. Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolisin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study // *Acta Neurochir.* — 2005. — 95. — 59-60.

12. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolisin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolisin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke.* — 2012. — 43. — 630-6.

13. Hughes D.G., Jackson A., Mason D.L. et al. Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: correlation with neuropsychological tests and delayed recover // *Neuroradiology.* — 2004. — 46. — 550-8.

14. FDA clinical research jobs EMA list of clinical research organizations // <http://www.ichgcp.net/>

15. Graves A.B., Larson E.B., Kukull W.A., White L.R., Teng E.L. Screening for dementia in the community in crossnational studies: comparison between the cognitive abilities screening instrument and the minimental state examination // *Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research / Ed. by Corain B., Iqbal K., Nicolini M. et al. — New York: Wiley, 1993. — 113-9.*

16. Tennant A. Admission to hospital following head injury in England: incidence and socioeconomic associations // *BMC Public Health.* — 2005. — 5. — 21.

17. A 10-year study of traumatic brain injury in adolescent in Taiwan // *Med. Sci.* — 2005. — 26. — 104-9.

18. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale // *Lancet.* — 1974. — 2. — 81-4.

19. Carroll L.J., Cassidy J.D., Holm L. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury // *J. Rehabil. Med.* — 2004. — S 43. — 113-25.

20. Iverson G.L. Complicated vs. uncomplicated mild traumatic brain injury: acute neuropsychological outcome // *Brain Inj.* — 2006. — 20. — 1335-44.

21. Lange R., Iverson G.L., Franzen M. Neuropsychological functioning following complicated vs. uncomplicated mild traumatic brain injury // *Brain Inj.* — 2009. — 23. — 83 — 91.

Перевод с англ. А.В. Савустьяненко  
Оригинал статьи опубликован в *British Journal of Neurosurgery*, 2013; Early Online: 1–5

Получено 03.10.13 □

Chun-Chung Chen<sup>1,2</sup>, Sung-Tai Wei<sup>1</sup>, Shiu-Chiu Tsaia<sup>1</sup>,  
Xian-Xiu Chen<sup>3</sup>, Der-Yang Cho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, China Medical University  
Hospital, Taichung, Taiwan

<sup>2</sup> College of Medicine, China Medical University,  
Taichung, Taiwan

<sup>3</sup> Institute of Public Health, China Medical University,  
Taichung, Taiwan

**ЦЕРЕБРОЛІЗИН ПОСИЛЮЄ ВІДНОВЛЕННЯ  
КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ  
ІЗ ЛЕГКИМ ТРАВМАТИЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ  
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Резюме.** У дорослих легке травматичне ушкодження головного мозку (ЛТУГМ) часто призводить до порушення когнітивних функцій, що викликає психологічні наслідки в майбутньому. Церебралізін є ноотропним засобом і може вірогідно поліпшити когнітивні функції в пацієнтів із хворобою Альцгеймера й інсультом. Метою даного дослідження було вивчити, як лікування Церебралізином впливає на відновлення когнітивних функцій після легкого травматичного ушкодження головного мозку (подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване пілотне дослідження фази II). Пацієнти з травмою голови, яких протягом 24 г доставляли в нашу клініку, проходили скрінінг; їх залучали в дослідження, якщо вони були у свідомості й мали внутрішньочерепний контузієвий крововилив. Усього починаючи з липня 2009 р. по червень 2010 р. у дослідження було включено 32 пацієнти. Пацієнти були рандомізовані до приймання Церебралізину (група А: одна внутрішньовенна інфузія 30 мл Церебралізину щоденно протягом 60 хв упродовж 5 днів) або плацебо (група Б: фізіологічний розчин, доза й режим уведення — як у групі А). Первинні кінцеві точки дослідження визначала різниця у вираженості когнітивних функцій за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) і скрінінговою шкалою для оцінки когнітивних здібностей (CASI) між значеннями через 1, 4 і 12 тижнів після травми й початковим рівнем. Усі 32 пацієнти закінчили дослідження. Для групи А різниця в значенні за шкалою CASI між 12-м тижнем і початковим рівнем становила  $21,0 \pm 20,4$  бала, що було вірогідно більше порівняно з аналогічними змінами в групі Б —  $7,6 \pm 12,1$  бала ( $p = 0,0461$ ). Крім того, функція малювання (один із доменів шкали CASI;  $p = 0,0066$ ) на 4-му тижні й разом функція малювання ( $p = 0,0472$ ) й довгострокова пам'ять (один із доменів шкали CASI;  $p = 0,0256$ ) на 12-му тижні були вірогідно краще в пацієнтів, які отримували лікування Церебралізином. Результати нашого дослідження свідчать про те, що Церебралізін поліпшує когнітивні функції в пацієнтів із ЛТУГМ через 3 місяці після травми, особливо довгострокову пам'ять і функцію малювання.

**Ключові слова:** контузія головного мозку, Церебралізін, скрінінгова шкала для оцінки когнітивних здібностей, травма голови, травматичне ушкодження головного мозку.

Chun-Chung Chen<sup>1,2</sup>, Sung-Tai Wei<sup>1</sup>, Shiu-Chiu Tsaia<sup>1</sup>,  
Xian-Xiu Chen<sup>3</sup>, Der-Yang Cho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, China Medical University  
Hospital, Taichung, Taiwan

<sup>2</sup> College of Medicine, China Medical University,  
Taichung, Taiwan

<sup>3</sup> Institute of Public Health, China Medical University,  
Taichung, Taiwan

**CEREBROLYSIN ENHANCES  
COGNITIVE RECOVERY OF MILD  
TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS:  
DOUBLE-BLIND,  
PLACEBO-CONTROLLED,  
RANDOMIZED STUDY**

**Summary.** In adults, mild traumatic brain injury (MTBI) frequently results in impairments of cognitive functions which would lead to psychological consequences in the future. Cerebrolysin is a nootropic drug, and can significantly improve cognitive function in patients with Alzheimer's disease and stroke. The purpose of this study was to investigate how Cerebrolysin therapy enhances cognitive recovery for mild traumatic brain injury patients using a double-blinded, placebo-controlled, randomized phase II pilot study. Patients having head injury within 24 h sent to our hospital were screened and recruited if patients were alert and conscious, and had intracranial contusion haemorrhage. From July 2009 to June 2010, totally, thirty-two patients were recruited in the double-blinded, placebo-controlled, and randomized study. Patients were randomized to receive Cerebrolysin (Group A, once daily intravenous infusion of 30 mL Cerebrolysin over a 60-min period for 5 days) or placebo (Group B, same dosage and administration of normal saline as Group A). The primary outcome measures were differences of cognitive function including Mini-Mental Status Examination (MMSE), and Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) scores between baseline and week 1, between baseline and week 4, and between baseline and week 12. Thirty-two patients completed the trial. For Group A, the CASI score difference between baseline and week 12 was  $21.0 \pm 20.4$ , a significantly greater change than that of Group B ( $7.6 + 12.1$ ) ( $p = 0.0461$ ).

Besides, drawing function (one of the domains of CASI;  $p = 0.0066$ ) on week 4 and both drawing function ( $p = 0.0472$ ) and long-term memory (one of the domains of CASI;  $p = 0.0256$ ) on week 12 were also found to be significantly improved in the patients receiving Cerebrolysin treatment. Our results suggest that Cerebrolysin improves the cognitive function of the MTBI in patients at 3<sup>rd</sup> month after injury, especially for long-term memory and drawing function.

**Keywords:** brain contusion, Cerebrolysin, Cognitive Abilities Screening Instrument score, head injury, traumatic brain injury.